

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THESE

N°

93

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Serigne, Momar BA

Né le 11 Septembre 1930, à KAOLACK (Sénégal)

Présentée et soutenue publiquement le 1963

BILAN ACTUEL
D'UNE CHIMIOThERAPIE
DES CANCERS AVANCES DU SEIN

Président : Monsieur REDON (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir - Delavigne

PARIS - VI°

1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1963

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Serigne, Momar B A

Né le 11 Septembre 1930 à KAOLACK
(Sénégal)

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

BILAN ACTUEL D'UNE

\ CHIMIOOTHERAPIE

DES CANCERS AVANCES DU SEIN

--

Président : Monsieur REDON (Professeur)

--

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS

1963





Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAVIER (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOUQUIN (M), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), VERNE (J)

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR CORDIER (G)
2e ASSESSEUR CASTAIGNE

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F)
	{ SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	N
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (Bactér. et vir.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	N
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

	MM.
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générale	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et chi- rurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
Biologie médicale	{ POLONOVSKI (J)
Hygiène et médecine préventive	BOURLIERE (F)
Pathologie chirurgicale	DEPARIS (M)
Pharmacologie	LAURENCE (G)
Physiologie	LEVY (Melle J)
Physique médicale	PARROT (J)
	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	N...
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
rurgicales (Pitié	CORDIER (C)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINE

Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut)	LENEGRE (J)
(Broussais)	SOULIE (P)
(Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médicales (Cochin)	BROUET (G)
(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
(Lariboisière)	SEZE (S.de)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque)	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes))	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)

	MM.
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicale	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	(BOUR (H)
	(LHERMITTE (F)
	(PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCE-AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C)
	(COUINAUD (C)
	(GILLOT (C)
	(OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS
	pr.s. ch.
	(ABELANET (R)
	(BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	{ CHOMETTE (G) { GOUYGOU (Ch)m.conf. { NEZELOFF (Ch.) { ORCEL (L) { PAILLAS (J)
Anesthésiologie	{ KERN (E.) { VOURC'H (G) { BARBIER (P) { CHRISTOL (D) { Le MINOR (L) { TOURNIER (P)
Bactériologie	{ BAULIEU (Et)m.conf. { BOURILLON (R) { CARTIER (P) { DREYFUS (J.Cl.) { GONNARD (P) { KRUH (J) { JEROME (H)
Biochimie médicale	{ PLAS -(F)
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports }	{ BOIRON (M) { DENOIX (P) { MATHE (G) { SELIGMANN (M) { CIVATTE (J) { DUPERRAT (B) { LEDOUX-LEBARD (G) { BESSIS (M) { BILSKI-PASQUIER (G) { DAUSSET (J) { DUHAMEL (G) { COUJARD (R)pr.s.ch. { MAROIS (M) { RACADOT (J) { BESANÇON (F) { CORNET (A) { BOYER (J)pr.s.ch. { BLANCHER (G) { CORRE-HURST (Mme L) { SAPIN-JALOUSTRE (H) { BASTIN (R) { DUPONT (V)
Carcinologie	
Dermato-Syphiligraphie	
Electro-Radiologie	
Hématologie	
Histologie	
Hydrologie	
Hygiène	
Maladies infectieuses	

	MM.
Médecine légale	FOURNIER (E)
	GUENIOT (M)
	HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
	GRANJON (A)
	HERVET (E)
	Le LORIER (G)
	LEVY (J)
	MORIN (P)
Obstétrique	MUSSET (R)
	ROBEY (M)
	SENEZE (J)
	SUREAU (C)
	THOYER-ROZAT (J)
	BREGEAT (P)
Ophtalmologie	DUBOIS (A)
	SARAUX (H)
	JUDET (R)
	MEARY (R)
Orthopédie	POSTEL (M)
	RAMADIER (J)
	DEBAIN (J)
Oto-rhino-laryngologie	PIALOUX (P)
	GOLVAN (Y)
Parasitologie	LAPIERRE (J)
	BARCAT (J)
	BINET (J.P)
	CAUCHOIX (J)
	CERBONNET (G)
	CHATELIN (C.L)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
Pathologie chirurgicale	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GARBAY (M)
	GARNIER (H)
	GAUDART-d'ALLAINES
	(Cl.de)
	GERMAIN (A)
	LATASTE (J)
	LEVEQUE (B)
	LOYGUE (J)
	MERCADIER (M)

	MM.
Pathologie chirurgicale....	(NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J) BENHAMOU (J.P.) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHET (G)
Pathologie expérimentale..	(AUSSANNAIRE (M) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) ETIENNE (J.P) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAROCHÉ (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MOREAU (L) NICK (J) ROYER (P) TOURNEUR (R) WOLFROMM (R)
Pathologie médicale	(LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(VIALATTE (J)
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(BARRES (G)
	(DEJOURS (P)
Physiologie	(DURAND (J)
	(GIRARD m.conf.
	(HUGELIN (A)
	(SCHERRER (J)
	(CHANTEUR (J)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
	pr.s.ch.
Physique médicale	(GREMY (F.)m.conf.
	(MILHAUD (G)
	(PELJERIN (P)
	(ROUCAYROL (J.Cl)
	(TUBIANA (M)m.conf.
	(KREIS (B)
Pneumo-phtisiologie	(MEYER (A)
	(RENAULT (P)
Psychiatrie	(PICHOT (P)
	(DENIKER (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
	(FLAVIGNY (H)
	(LAPRESLE (J)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT(Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
	(MARCHE (J)
	(AUVERT (J)
Urologie	(MOULONGUET (A)
	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie	MM.
	DEBEYRE (J)

MM.

Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P) AMELINE (A) pr.s.ch. VERNE (J.M)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J) MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	{ M.le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G) QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les disser-
tations qui lui seront présentées, doivent être considé-
rées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
leur donner aucune approbation ni improbation.



A mon Père,

En témoignage de mon affectueuse reconnaissance pour le sacrifice et le labeur continus qu'il a consentis pour moi

A ma Mère,

Le vrai moteur de ce travail,
A ton âme généreuse, je dois d'avoir compris la souffrance humaine et le sens du sacrifice nécessaire au sacerdoce qu'est le métier de médecin

A ma Femme,

Dont la constante présence et le dévouement m'ont apporté le plus solide réconfort

A mes Enfants bien aimés,

A mon Ami Madiouma DIAWARA,

A mes Frères et Soeurs,

A mes Oncles,

Qui m'ont encouragé

A tous mes Parents,

A mes Beaux-Parents,

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur REDON,

Professeur de Clinique carcinologique
à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Chirurgie,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse

Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur SERAFINO,
Agréé des Facultés,

Qui a inspiré le sujet de ce
travail et guidé sa rédaction

Nous exprimons notre profonde
reconnaissance et notre res-
pectueux attachement pour la
bienveillance qu'il nous a
toujours témoignée

A nos anciens Maîtres de l'Ecole Préparatoire
de Médecine et de Pharmacie de Dakar,

A nos Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

A Monsieur le Docteur Mario LEBEL,

Chirurgien-Chef de l'Hôpital de Mantes-
la-Jolie,

et

A ses Assistants,

Ils ont guidé nos premiers
pas en chirurgie et nous
ont prodigué leurs conseils
éclairés

Qu'ils trouvent ici l'expression
de notre gratitude pour l'en-
seignement qu'ils nous ont
donné et la confiance dont
ils nous ont honoré.

A mes Camarades de l'Internat de Mantes.

BILAN ACTUEL D'UNE
CHIMIOOTHERAPIE
DES CANCERS AVANCES DU SEIN

-:-:-:-:-

INTRODUCTION

- 3 -

La chimiothérapie a pris depuis quelques années un essor extraordinaire en carcinologie et c'est par milliers que se comptent les corps chimiques expérimentés dans la lutte contre les tumeurs malignes.

Parmi ces corps les moutardes à l'azote ont pris une place importante grâce à leur pouvoir cytostatique très élevé, mais leur toxicité très importante a jusqu'à présent considérablement réduit leur efficacité et leur utilisation.

Depuis plusieurs années on s'efforce de créer des produits moins toxiques et tout aussi actifs.

Il nous a été donné d'expérimenter à l'Institut Ouest Africain de Lutte contre le Cancer (Dakar), le cyclophosphamide B 518. Depuis novembre 1960, 60 malades porteurs de néoplasies malignes diverses, les unes conjonctives, les autres épithéliales (carcinomes vrais) ont été traités et suivis.

Afin de nous faire une première idée personnelle aussi juste que possible sur l'efficacité d'une drogue qui n'a pas encore été expérimentée sur une grande échelle, nous l'avons au début de notre expérience instituée volontairement chez les cancéreux porteurs de tumeurs très avancées inopérables et dont beaucoup étaient cachectiques, pratiquement au-dessus de toute ressource.

Nous n'avons donc recherché qu'un effet palliatif portant sur deux séries de signe : les signes subjectifs (amélioration de l'état général, diminution des douleurs, reprise de l'appétit et d'une activité normale, sensation de mieux être, etc...) et sur des signes objectifs (diminution de l'évolutivité des lésions, fonte des adénopathies, parfois, disparition spectaculaire de tumeurs cliniquement perceptibles, presque toujours diminution et "mobilisation" de la tumeur qui devient de ce fait extirpable.

Nous rapportons ici les premiers résultats obtenus dans les cancers avancés du sein tels que nous les observons à Dakar.

Mais, auparavant, il n'est peut-être pas inutile pour le praticien exerçant son activité dans une région où les états cancéreux (cancer du foie, ulcères cancérisés de jambes, cancers avancés du sein ...) tiennent une place importante dans la pathologie, et où malheureusement les moyens conventionnels sont très souvent dépassés, de connaître :

- les principales étapes de la chimiothérapie anticancéreuse ;
- les grandes familles de médicaments carcinostatiques et leur mécanisme d'action
- les lignes directrices des recherches actuelles
- et la place possible de la chimiothérapie dans le traitement des cancers et plus particulièrement des cancers avancés du sein.

- I -

HISTORIQUE

-:-

Les anciennes thérapeutiques locales (utilisation de divers agents caustiques dépourvus de spécificité d'action), et les substances agissant d'une manière indirecte sur le cancer, en modifiant le "terrain cancéreux" (hormones sexuelles, ACTH, freinateurs hypophysaires ...), malgré l'intérêt clinique évident de ces dernières, ne seront pas examinées dans ce bref historique, centre sur les seuls composés ayant une action directe sur les tumeurs.

Bien que l'étiologie et la pathogénie du processus néoplasique nous échappe encore, tout le monde admet que la cellule cancéreuse se distingue essentiellement de la cellule normale par la rapidité de sa croissance et par son aptitude à se multiplier. Les médicaments anticancéreux, à action directe peuvent donc être classés en deux groupes principaux :

- les uns interviennent sur les processus de la division cellulaire : ce sont les POISONS MITOTIQUES ;
- les autres interfèrent dans les processus de synthèses des protéines ou des acides nucléiques : ces "antimétabolites" entraînent une carence en facteurs de croissance à laquelle la cellule cancéreuse, "cellule jeune en pleine crise de multiplication" doit être particulièrement sensible.

Il n'y a évidemment aucune barrière absolue entre ces deux catégories et il est souvent

difficile de classer tel carcinostatique pour lequel on peut avancer plusieurs mécanismes d'action différents (uréthanes).

POISONS MITOTIQUES

Leur action carcinostatique s'exerce plus particulièrement sur les chromosomes (poisons chromosomiques) ou sur le fuseau (poisons mitoclasiques).

Les poisons chromosomiques :

C'est en 1929 que BEREMBLOUM fut d'abord surpris dans ses recherches par l'effet inhibiteur du sulfure d'éthyle dichloré ou gaz moutarde (ou ypérite) sur la croissance tumorale, alors que ce chercheur voulait favoriser la cancérisation de l'épiderme par le goudron, grâce à l'action vésicante du gaz moutarde.

La forte toxicité du sulfure d'éthylène dichloré et sa faible solubilité dans l'eau ont conduit ultérieurement à préparer des analogues azotés : ce sont les "moutardes azotées" ou "ypérites à l'azote" comme

- la méthyl - bis- B- chloréthylamine ou caryolisine
ou - la B - B' - B'' - trichloréthylamine

Moutardes soufrées ou azotées provoquent des lésions nucléaires importantes, blocage des mitoses, ruptures chromosomiques et ponts anaplasiques, très voisines de celles observées lorsqu'on expose une cellule à l'action des radiations ionisantes et ont pu être appelées à ce titre des "substances radiomimétiques".

Ypérite et moutarde à l'azote sont des "agents d'alkylation" dont on connaît à l'heure actuelle de nombreux autres représentants, synthétisés dans le but d'obtenir des substances plus faciles à utiliser en clinique humaine, citons

plus spécialement :

- les éthylènes imines, comme la triéthylène mélamine, ou la dibutoxy-3-5 -di (éthylène imino) - 2-5- benzoquinone - 1,4. (E 39) ;
- les di-époxydes ;
- les éthers disulfoniques comme le di (méthylsulfonoxyl)-I 4 butane ou Myleran.

Tous ces composés sont doués d'un pouvoir cytotoxique intense, mais leur toxicité même limite singulièrement leur emploi, tant est restreinte la marge de sécurité qui permettrait d'annihiler le développement de la cellule cancéreuse sans produire de phénomènes nocifs au sein de la cellule organique normale et saine, surtout dans les tissus à forte activité mitotique tels que la moelle osseuse ou les muqueuses du tractus digestif.

Les poisons mitoclasiques

Après 1929, l'année 1934 marque une deuxième date importante dans l'histoire de la chimiothérapie du cancer : c'est à DUSTIN que revient le mérite d'avoir montré que la colchicine bloque les mitoses au stade de la métaphase et inhibe la formation du fuseau (stathmocinèse). Ces propriétés mitoclasiques se retrouvent non seulement dans des molécules chimiquement très voisines (thio-colchicine, colchicosine et N-désacétyl-colchicine) mais encore chez des composés de structure très différente, notamment chez de nombreux dérivés halogènes (chloropierine, chlorure de phénacyle, acide mono-iodacétique).

Le mécanisme de l'arrêt de la mitose au stade de la stathmocinèse est interprété par l'antagonisme entre la colchicine et l'ATP ainsi que par le pouvoir thioprive des dérivés halogénés : dans les deux cas, la contraction des fibres fusoriales serait perturbée.

LES ANTIMETABOLITES

Une troisième date remarquable dans la découverte des agents carcinostatiques est représentée par la synthèse des "antifoliques" et la démonstration de leur activité nette mais temporaire dans le traitement des leucémies (1948). Ces travaux basés sur les recherches plus anciennes relatives au mécanisme d'action des sulfamides, ont ouvert la voie à des essais systématiques d'inhibition tumorale par des antimétabolites pouvant entrer en compétition avec des composés physiologiques variés .

- analogues structuraux d'acide aminé (acides aminés substitués...)
- analogues structuraux de vitamines intervenant dans les enzymes du métabolisme protidique (desoxypyridoxine, isoriboflavine)
- analogues structuraux des composés puriques (mercapto-6-purine, chloro-6-purine, thioguanine) ou pyrimidiques (thio-2-uracile)
- analogues structuraux de métabolites jouant un rôle essentiel dans la biosynthèse du noyau purique, glutamique, ou acide folique.

Ce sont des composés dont l'action principale paraît s'exercer non plus sur les structures cellulaires constituées mais sur les mécanismes mêmes de la biosynthèse des nucléoprotéines.

ORIENTATION ACTUELLE DES RECHERCHES EN CHIMIOTHERAPIE ANTICANCEREUSE

Dans le but de renforcer l'activité et la spécificité des agents alkylants, les organiciens ont réalisé la synthèse de nouveaux carcinostatiques dans lesquels les groupements fonctionnels nécessaires au pointage intermoléculaire se trouvent greffés sur la molécule d'un métabolite important : on crée

ainsi un véritable antimétabolite nouveau qui possède en outre des propriétés radiomimétiques.

La recherche d'une action sélective a pu être tentée dans d'autres voies. Jean BERNARD et MATHE notamment ont, sur le plan expérimental, réalisé le transport électif d'antimétabolites sur les cellules leucémiques grâce à leur transport par des globulines anticorps, par elles-mêmes inactives sur la prolifération maligne.

Une nouvelle méthode de traitement de certaines tumeurs cérébrales montre enfin que la chimiothérapie peut être associée d'une manière originale à la physiothérapie : divers composés organoboriques se concentrent électivement dans le tissu néoplasique en respectant le tissu nerveux avoisinant ; le bombardement ultérieur par un faisceau de neutrons lents provoque au niveau des atomes de bore une émission de particules alpha dont l'action ionisante se trouve ainsi presque limitée à la cellule où s'est localisé le composé organoborique.

Comme le montre cette rapide étude analytique un chapitre nouveau et important de la pharmacologie s'est rapidement créé et se développe.

La voie de recherche ouverte par la découverte des antimétabolites d'une part et des antimitotiques d'autre part, donne quelque espoir d'opposer au péril cancéreux sinon une solution radicale, du moins des agents thérapeutiques de plus en plus sélectifs. C'est, dit Jean BERNARD "un de nos espoirs, un de nos motifs d'encouragements que la spécificité de la chimiothérapie que nous commençons à apercevoir".

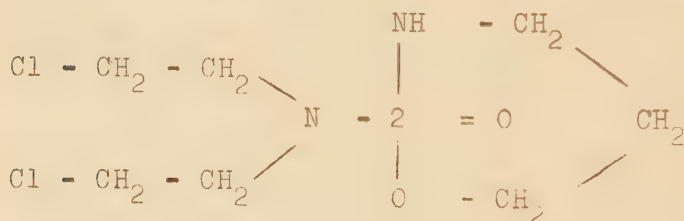
Déjà dans le domaine pratique cette chimiothérapie anticancéreuse comporte de nombreux produits et chaque année des éléments nouveaux

et meilleurs sont découverts.

Depuis 1957, le cyclophosphamide (B 518) est utilisé notamment dans les pays de langue allemande, et c'est à lui que nous nous sommes adressé pour l'expérience clinique dont nous rendons compte.

LE CYCLOPHOSPHAMIDE

Chimiquement, il s'agit d'un dérivé N-N-di-beta-chloréthylé de l'ester N'-O-propylénique de la diamide phosphorique, de formule développée



S'inspirant des principes de DUCKREY et utilisant les éléments cytotoxiques des moutardes, ARNOLD et BOURSEAUX ont tenté de construire une molécule inactive, donc dénuée de toxicité, susceptible de ne libérer sa partie active qu'au niveau des tissus cancéreux.

Et c'est ainsi qu'en 1957-58 ces deux chimistes synthétisèrent le cyclophosphamide ou B. 518 plus connu sous le nom d'ENDOXAN en Europe et de CYTOXAN aux Etats-Unis.

Propriétés physico-chimiques :

L'ENDOXAN-ASTA se présente sous la forme de cristaux blanc-neige bien formés. Il est stable à la température ambiante. Si l'eau de cristallisation est enlevée (sous vide ou en présence de déshydratants) il se transforme

en corps huileux semi-liquide. Au contact de l'air humide il prend une molécule d'eau et retrouve sa forme cristallisée. L'ENDOXAN est soluble jusqu'à 4 p.cent dans l'eau. Une solution à 2 p.cent dans du sérum physiologique a un pH de 7,5. Il est soluble dans l'alcool éthylique, la benzine, le chloroforme, l'éthylène, le dioxane et le propylène-glycol. Il est légèrement soluble dans l'éther et l'acétone, insoluble dans le tétrachlorure et le sulfure de carbone.

L'étude physico-chimique de l'ENDOXAN en milieu aqueux (BROCK et WILMANN) confirme les prévisions théoriques et montre que la libération des ions Cl-et des groupements B-chloréthyl actifs est très faible in vitro, alors que, in vivo, en présence des phosphatases et phosphamidases que les cellules néoplasiques sécrètent abondamment, l'ENDOXAN libère ces groupements.

La dégradation hydrolytique de l'ENDOXAN sous conditions physiologiques, sa distribution et son élimination ont été bien étudiées par ARNOLD et KLOSE, par ROLT, RITZL et TOUSSAINT, qui ont montré que sa toxicité est moindre que celle des moutardes azotées classiques et son index thérapeutique plus favorable (DL 50 par rapport à l'oxyde de moutarde : 160 mg/kg contre 50 mg/kg).

Mode d'action

L'ENDOXAN constitue donc une forme inactive de transport des groupements B-chloréthyl éléments cytostatiques et cytotoxiques des moutardes azotées.

Introduit dans l'organisme, l'ENDOXAN libère ses groupements actifs en présence des enzymes que le métabolisme intense et particulier des cellules cancéreuses produit abondamment. Cette libération s'effectuant dans le

tissu néoplasique lui-même, il en résulte une action cytostatique intense, concentrée, localisée, épargnant les tissus sains où cette scission moléculaire ne se produit pas.

L'ENDOXAN réalise donc une chimiothérapie élective des tumeurs et de leurs métastases.

Le mécanisme d'action intime du cyclophosphamide n'a pu, à vrai dire, être établi avec certitude. Antimitotique et antimétabolite de synthèse, il interviendrait par plusieurs mécanismes et à divers stades pour entraver le développement et la division anarchique des cellules néoplasiques.

EN CLINIQUE HUMAINE

C'est GROSS et LAMBERS qui ont publié en 1959 le premier travail portant sur 133 traitements à l'ENDOXAN. Ils notent quelques succès, mais constatent que l'avantage majeur de l'ENDOXAN est la tolérance excellente de l'organisme à son égard.

D'autres travaux suivirent avec des résultats thérapeutiques remarquables. Résultats obtenus à Duisbourg (PETRIDES & MONCKE) à Vienne (BRICHTA et coll.), à Kiel (LEMKE, STANGE et RUPHORST). Ces auteurs ont obtenu les meilleurs résultats dans les lymphosarcomatoses, quelques améliorations dans les leucémies lymphoïdes et dans quelques carcinomes et sarcomes. BAUMANN rapporte pour sa part une rémission remarquable observée dans un cas de cancer du sein avec métastases vertébrales et dans deux cas de cancer pulmonaire.

Aux Etats-Unis, les résultats de diverses tentatives thérapeutiques ont été notamment rapportés à la Conférence de Chimiothérapie anticancéreuse expérimentale et clinique qui s'est récemment tenue à Washington : constatations de COGGINS et RADVIN (Université de

Pensylvanie) portant sur 95 cancéreux ainsi que des preuves objectives de regressions tumorales dans de nombreux cas de tumeurs malignes du sein, de l'utérus, de l'ovaire, du larynx, du poumon ; observations de ZUBROD portant sur 121 malades ; observations de RUNDLES et coll., qui ont traité 120 cancéreux.

En France, signalons notamment en 1959, dans le cadre des confrontations thérapeutiques de l'hôpital Necker les interventions de Jean BERNARD, HAMBURGER, MATHE, etc... ainsi que les mises au point de RAVINA. Il résulte de la lecture de ces travaux que :

le cyclophosphamide est dans l'ensemble bien toléré par les cancéreux, même à des doses assez élevées et chez des sujets porteurs de cancers avancés, et ceci à la condition de prendre certaines précautions, de savoir à temps tenir compte de certains signes cliniques et biologiques d'alarme, d'instituer une thérapeutique correctrice complémentaire.

Ce produit est habituellement actif dans les hémopathies, les tumeurs conjonctives, les adéno- ou lymphosarcomes, la maladie de Hodgkin, et moins actif dans les carcinomes proprement dits. Son efficacité n'est cependant point négligeable dans les tumeurs de la série génitale au sens général du mot, essentiellement dans les tumeurs du sein.

L'efficacité de ce produit est habituellement partielle et transitoire ; aussi doit-elle lorsqu'elle est reconnue, permettre à temps la mise en oeuvre des thérapeutiques radicales classiques.

Enfin, ce produit permettrait une thérapeutique de sauvegarde, c'est-à-dire préventive, dans une certaine mesure au moins, des métastases et récidives.

- II -

ETUDE CLINIQUE

-:-

A) Nos observations

Nos observations dans l'ensemble confirment ces résultats. Nous allons maintenant en rendre compte, en insistant plus particulièrement sur les constatations un peu particulières que nous avons eues l'occasion de relever.

Les cancers du sein observés à Dakar et en milieu Africain, sont des cancers "avancés" en pleine évolutivité et pseudo-inflammatoires (tumeurs énormes, ulcérées et végétantes, adhérentes avec de gros ganglions ...) cancers souvent généralisés avec métastases pulmonaires et osseuses, et pour lesquels pratiquement les thérapeutiques classiques sont dépassées, inoperantes. Mais ce sont des cancers "vierges" c'est-à-dire pour lesquels aucune thérapeutique n'avait encore été tentée, car nos malades ne viennent à l'hôpital qu'à ce stade extrême d'évolution. Nous nous sommes efforcé d'opposer à l'évolution de ces cancers des thérapeutiques actives, ne nous résignant à l'inaction qu'exceptionnellement, on peut dire presque jamais.

La chimiothérapie par le cyclophosphamide nous donne depuis près de 2 ans des résultats très encourageants, quelquefois spectaculaires. Il s'agit bien entendu d'un travail préliminaire, mais depuis que nous employons systématiquement la chimiothérapie complémentaire, nos résultats opératoires sont incon-

testablement améliorés.

Les résultats qui sont rapportés, sont donc une contribution d'une part à l'étude de l'action thérapeutique du cyclophosphamide et d'autre part à son emploi dans les temps pré-et post-opératoires des cancers avancés du sein.

Ils s'appuient sur 33 observations qui se répartissent ainsi :

1°- CANCERS NON ENCORE "EVOLUES"

Dans ce premier groupe de malades nous classons les cancéreux relativement favorables, chez qui on pouvait raisonnablement attendre un bon résultat des traitements classiques, chirurgie ou rayons X. Chez ces malades la chimiothérapie par l'Endoxan n'a été retenue qu'à titre complémentaire et de "sauvegarde"; car toutes les tumeurs operables d'emblée ont été d'emblée opérées.

Nous avons toutefois, depuis que nous disposons de l'endoxan pris l'habitude d'opérer nos cancers du sein, même pris au début sous "protection" d'endoxan. En effet, nous avons affaire à un milieu social particulier, à des malades qui seront difficiles à suivre une fois renvoyées chez elles, d'autant que le pays manque encore de l'armature médico-sociale nécessaire pour cette surveillance après traitement. Aussi, même dans les cas rares où le cancer est "providentiellement" vu au début, nous n'hésitons pas à mettre en oeuvre toutes les thérapeutiques dont nous disposons, dans le but de les préserver de dissémination cancéreuse et de récurrence. Et de fait, cette chimiothérapie, pré-et post-opératoire nous donne incontestablement un pourcentage plus important, de survies longues. Nous n'en voulons pour preuve que le cas de cette malade que certaines conditions particulièrement

favorables nous ont permis de "suivre" à titre externe et dont la survie dépasse aujourd'hui l'année. (Alors que dans le même hôpital, en 1959, 6 sur 28, soit 21 p.cent des malades n'ayant subi qu'une opération de Halstedt n'ont pas survécu plus de 3 mois).

Obs. n°1 - A. N... 35 ans

Entre dans le service parce qu'il y a 2 mois une tuméfaction dure du sein gauche a attiré son attention. Depuis cette date, malgré les médications indigènes son sein n'a pas cessé d'augmenter de volume. L'état général est relativement bien conservé mais la tumeur présente tous les caractères cliniques de la malignité. Nodule de la grosseur d'une mangue, ulcérée, dure, adhérente à la peau et au plan du grand pectoral. Ganglions axillaires palpables mais mobiles.

On institue d'emblée une cure pré-opératoire d'endoxan à raison d'une injection I.V. quotidienne de 100 mg pour atteindre rapidement en 6 jours 300 mg/j. En 20 jours, l'état général et local sont transformés. Disparition des signes fonctionnels, reprise de l'appétit et de la courbe de poids - cicatrisation des lésions. La malade a reçu 5,300 g sans aucun signe d'intolérance ni troubles hématologiques.

On pratique alors une opération de Halstedt avec curage ganglionnaire axillaire et ovariectomie bilatérale associée.

Les suites opératoires sont simples, marquées seulement par un syndrome du gros bras, passager.

Le compte-rendu histologique de la pièce confirme "l'existence d'un carcinome tubulo-acineux bien différencié envahissant très largement le parenchyme ; cependant les faisceaux musculaires du grand pectoral sont in-

demmes ainsi que les ganglions axillaires prélevés".

L'endoxan a été poursuivi sans interruption jusqu'à la dose totale de 16,200 g. A noter, à la dose de 10,600 g une chute passagère des cheveux. Cinq mois après l'hospitalisation, l'état général est excellent et la malade qui a repris une activité normale sort guérie. Nous nous sommes efforcés de la surveiller en la convoquant 1 fois tous les 2 mois à l'hôpital pour un bilan clinique. Nous l'avons perdue de vue depuis quelques mois seulement.

2°- LES CANCERS "AVANCES"

Avec ce groupe de malades nous abordons ce qui nous paraît être la partie la plus intéressante de notre travail.

Il s'agit de malades porteurs de tumeurs avancées, inextirpables, avec des nodules de "perméation", d'énormes adenopathies homo et contro-latérales, pratiquement incurables avec un état général plus ou moins profondément altéré et chez qui fut institué et mené jusqu'à son terme la thérapeutique par le cyclophosphamide B 518.

Voici résumées nos principales observations.

Obs N°2 - G. M'B 55 ans - 6 enfants, 3 avortements, ménopause depuis 10 ans. Entre dans le service le 7.4.60 pour néo du sein gauche Stade III, très évolutif, multi-nodulaire, bourgeonnant, ulcéré. Etat général médiocre. Polyadénopathies axillaires. Pas de métastases (T 4 N, MO). A reçu du 7.4.60 au 13.5.60 une cure pré-opératoire d'endoxan de 7,100 g I.V. L'état général et local sont complètement transformés. La tumeur diminue de volume, se "mobilise", les adénopathies fondent. Le 15.5.60 est pratiquée une opération d'Halstedt avec curage ganglionnaire, axillaire et mammaire interne. Plastie de fermeture utilisant

la peau de l'abdomen. Suites assez simples sauf une désunion ayant nécessité une suture secondaire.

Le C.R. histologique de la pièce indique "microscopiquement ; il s'agit d'un carcinome mammaire trabéculaire remanié par d'importants phénomènes de nécrose et aboutissant à l'aspect dit de cancer en vermicelle. En profondeur sur les prélèvements examinés les muscles ne sont pas apparemment envahis même si la prolifération néoplasique arrive à leur contact.

Aucune métastase n'est visible sur l'adénopathie mammaire interne".

Dr Cl. RICHIER

L'endoxan a été poursuivi après l'intervention jusqu'à la dose totale de 15 g, dont 4,200 g per os. Bonne tolérance. Le 11.11.60 la cicatrisation est complète, l'E.G. florissant, guérison clinique et résultat cancérologique excellent.

Le 26.12.60 la malade est autorisée à retourner dans son foyer sous réserve d'une surveillance périodique en consultation externe tous les 2 mois.

Le 22.2.61 malade revue à la consultation et on peut noter :

"Excellent état général et local. Réépidermisation complète de la cicatrice. Pas de gros bras. Aucune adénopathie perceptible dans le creux sus-claviculaire ni au niveau des relais contre-latéraux. Sein droit normal.

Aucun signe de réminiscence néoplasique loco-régionale ni à distance. A revoir dans 2 mois".

Pr. SERAFINO

Le 18.4.61 malade revue à la consultation externe. On note : localement cicatrice d'ex-

cellente qualité, indolore et permettant tous les mouvements du membre supérieur gauche dans à peu près toutes les amplitudes. Vie sociale normale. Pas de ganglions dans les aires habituelles. Etat général excellent. A revoir dans 2 mois.

Obs n° 3 - S.T... 65 ans - Néo du sein droit type squirrheux. Stade III (T 4, N I, M0)

- Endoxan pré-opératoire jusqu'à 4,20 g I.V.
- Halstedt+ curage axillaire
- Hystérectomie avec castration bilatérale
- Endoxan post-opératoire jusqu'à la dose totale de 15,500 g dont 4,500 g seulement per os, bien supporté

N.F. : avant : 8.600 G.B. pendant : 2.500 G.B.
après 2.600 G.B.

Très bon résultat

- Exeat le 16.11.60 après dernier bilan clinique et hématologique satisfaisant.

Guerison clinique - surveillance périodique tous les 2 mois.

Non revue à la consultation externe.

o

Obs n° 4 - A.S... 47 ans

Entre le 13.7.60 pour cancer avancé du sein droit très évolutif (T 4 NI, M0).

Dose progressive puis rapidement extensive d'endoxan jusqu'à la dose totale de 10,600 g I.V. bien supportée malgré une leucopénie à 1.600 G.B. surmontée par arrêt momentané de la médication et petites transfusions répétées + leuco 4 et polyvitamines.

Résultat spectaculaire : E.G. transformé.

Action remarquable sur la tumeur qui diminue dans toutes ses dimensions, se ratatine, se désinfiltre et devient mobile. Le cratère

initial s'est cicatrisé. Fonte des adénopathies axillaires.

Le 3.11.60 Halstedt simple.

Le C.R. histologique montrait :

"quatre prélèvements ont été effectués révélant l'existence de multiples lobules carcinomateux et d'une infiltration néoplasique assez diffuse du tissu conjonctif. Il existe des phénomènes d'involution des éléments carcinomateux mais on peut se demander si une fixation un peu tardive n'a pas favorisé l'apparition de ce phénomène".

Dr RICHIR

Sortie le 17.2.61

o

Obs n° 5 - D.S.. 50 ans

Entre dans le service le 5.10.60 pour énorme chou-fleur du sein droit ulcéré et suintant reposant sur une base dure et adhérente. Volumineuses adenopathies droites (T4 NI, MO) E.G. très médiocre.

Endoxan à doses progressives (on commence par 100 mg I.V. par jour pour atteindre 300 mg par jour en 6 jours environ) qu'on est obligé d'interrompre au bout de 2,700 g à la suite d'un épisode infectieux grave. Tétanos confirme qui a nécessité le transfert de la malade dans un service spécialisé (du 18.10.60 au 14.11.60).

Le 14.11.60 la malade revient dans le service, porteuse d'une fracture par tassement de D3 et d'une importante escharre de decubitus (fesse droite).

Reprise de l'endoxan qui améliore l'état local.

Le 6.1.61 Halstedt typique avec curage axillaire et mammaire externe.

Le C.R. histologique du 13.1.61 conclut : "carcinome tubulo-acineux parfaitement bien différencié, procédant par nodules disséminés dans le parenchyme et entourés d'une stroma-réaction fibreuse assez importante et peu inflammatoire. Métastases massives au niveau des ganglions (Dr RICHIR)".

Endoxan post-opératoire jusqu'à une dose totale de 11,200 g (I.V.)

Etat général satisfaisant. Cicatrisation complète. Guérison apparente.

On garde cependant la malade en observation dans le service et sous une posologie d'entretien de 100 mg per os (4 dragées), à cause d'un petit nodule dur de la taille d'un grain de mil constaté sur le bord supéro-externe de la cicatrice qui nous a semblé suspect.

Le 2.6.61 aucune évolutivité et la malade sort sur sa demande.

A revoir périodiquement tous les 2 mois à la consultation externe.

o

Obs n°6 - F.B.. 40 ans

Entre dans le service le 8.6.60 pour cancer avancé sein droit. Tumeur mammaire de la taille d'une mandarine, dure, ulcérée (ulcérations confluentes) surinfectée. Ganglions axillaires homolatéraux formes. Pas de métastases (M4, NI, MO).

Etat général médiocre.

Traitement habituel : endoxan, jusqu'à dose totale 12,150 g suivi d'un Halstedt typique

et hystérectomie associée. Le tout bien supporté.

L'histologie de la pièce a montré :
"Carcinome mammaire atypique encéphaloïde présentant des signes manifestes de dégénérescence néoplasique, des zones de nécrose et une forte stroma-réaction lymphocytaire. Absence de lésions métastatiques au niveau des ganglions examinés".

Amélioration nette, moral excellent.
Malheureusement l'état général a fléchi de nouveau sans qu'on note de signe d'évolutivité.

Le 4.8.60 apparition d'un ictère franc et le 18.8.60 décès dans un tableau de coma hépatique.

o

Obs N° 7 - G.Y... 30 ans

Entre dans le service le 13.4.60 pour néo avancé du sein droit remontant à 2 mois en pleine période de lactation.

Enorme tumeur ulcérée de 53 cm de circonférence bourgeonnante et saignotante. Polyadénopathie axillaire (T4, N1, M0) mauvais état général .

Surrénalectomie, ovariectomie bilatérale suivies peu après d'aggravation locale.
L'essai de l'endoxan entraîne une regression spectaculaire et un Halstedt est pratiqué.
Après 7,400 g d'endoxan la tumeur devenait 3 fois moins volumineuse, mobile et les ulcérations nettement moins inflammatoires avec tendance à la cicatrisation.

L'histologie nous révélait :
"Tous les prélèvements examinés montrent une nécrose complète des éléments néoplasiques

transformés en une masse amorphe au sein d'un tissu scléro-inflammatoire comportant quelques galathophores. Au pourtour des masses nécrosées existent quelques éléments xanthélasminés d'origine histiocytaire ou néoplasique. Pas de métastase dans les différents prélèvements (muscles, ganglions, ovaires). En conclusion : nécrose complète des éléments néoplasiques par le traitement anti-mitotique".

Malheureusement 4 mois après la surrénalectomie, la malade décédait faute de soins (rééquilibration).

o

Obs n°8 - C.D... 50 ans

Néo avancé du sein gauche, végétant et ulcéré (T4, NI, MO). Nette amélioration de l'état général et local après 7,60 g d'endoxan.

Halstedt typique avec curage axillaire qui a nécessité la résection partielle de la veine axillaire.

Endoxan post-opératoire jusqu'à une dose totale de 13 g.

Guerison clinique. Exeat le 14.2.62

Non revue.

o

Obs n°9 - N'D N'D... 70 ans

Néo avancé du sein droit (stade IV T4 NI MO) avec adénopathie axillaire et sus-claviculaire droite. Important foyer métastatique du manubrium sternal à projection endothoracique. Mauvais état général.

Aucune indication chirurgicale ni radiothérapie.

Observation 29

Tumeur ulcéro-végétante du sein avant (a)
et après six mois de traitement à l'en-
doxan (environ 15 g) (b) et (c)

(a)

(b)

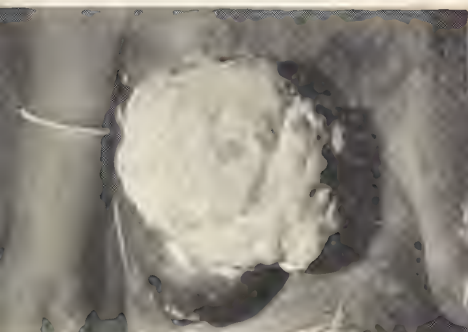
(c)

Observation 14

Tumeur de la taille d'une mangue (a)
avant et (b) au bout d'un traitement
à l'endoxan ayant totalisé 12,200 g

(a)

(b)



Traitement : endoxan à dose modérée (âge) associé aux oestrogènes.

Bonne tolérance.

Reprise rapide de l'état général.

Effet remarquable sur les phénomènes évolutifs et en particulier sur les métastases osseuses qui se nettoient.

o

Obs n°10 - G.R.. 65 ans

Entre dans le service le 28.4.62 pour cancer avancé du sein droit stade IV. Tumeur multinodulaire, ulcérée. Métastases pulmonaires disséminées dans les 2 champs (v. pl.).

La biopsie montre : carcinome mammaire atypique à structure plutôt alvéolaire.

Essai d'endoxan.

Résultat spectaculaire sur la tumeur et sur les métastases pulmonaires.

La malade a reçu à ce jour une dose totale de 4,200 g.

L'évolution est favorable.

o

Obs n°11 - N.B.. 40 ans

Entre le 9.1.62 pour cancer avancé du sein droit évoluant depuis 2 mois, avec grosses adénopathies axillaires homo-et contro-latérales et sus-claviculaires droites.

Etat général très médiocre.

Traitement par endoxan bien supporté jusqu'à la dose totale de 16 g.

En 4 mois, amélioration considérable : fonte de la tumeur et des adénopathies.

Etat général nettement amélioré et le moral est excellent.

Le 26.4.62 la malade sort sur sa demande avec un traitement de consolidation per os (4 dragées par jour).

A revoir périodiquement à la consultation externe.

Le 11.5.62 : la malade est revue à la consultation externe. On constate que le sein droit est à peine plus gros que le sein gauche, mobile, avec quelques petits nodules plus fermes en son sein (v. pl.). Les ganglions sont de la taille d'une noisette, mais mobiles, roulant sous les doigts et d'aspect banal.

Etat général très bon.

A revoir tous les 2 mois.

o

Obsn°12 - D.N... 40 ans

Cancer avancé du sein droit. Stade III très évolutif,

Traitement : Endoxan

suivi de Halsted - hystérectomie - hypophysectomie.

A la date du 3.7.61 malgré une dose totale de 12,100 g bien supportée d'ailleurs, aucune amélioration n'est notée.

Echec.

o

Obsn°13 - K.A...

Cancer avancé sein gauche. Stade III.

L'endoxan amène rapidement une amélioration

très nette de l'état local et général et permet une exérèse large suivie de curage ganglionnaire axillaire et mammaire interne.

Les suites opératoires sont simples et le résultat cancérologique bon.

Malade encore sous surveillance médicale et traitement ambulatoire (endoxan per os).

3°- LES CANCERS "EVOLUTIFS" "PSEUDO INFLAMMATOIRES"

Obs n°14 - B. N.D.. 45 ans

Carcinome mammaire atypique encéphaloïde histologiquement confirmé. Très évolutif.

Traitement par endoxan seul jusqu'à une dose totale de 12,200 g dont 2,200 g per os et 10 g I.V.

Traitement bien supporté, malgré une leucopénie transitoire à 1.200 G.B. facilement ramenée à 7.200 G.B. par traitement d'appoint et général.

Résultat cancérologique excellent :
Tumeur affaissée, ratatinée (voir planche)
Fonte des adénopathies.

Les ulcérations cratéiformes du début ont évolué comme des plaies banales et parfaitement cicatrisées.

Etat général et moral transformés.

La malade refuse l'intervention de propreté proposée et sort sur sa demande.

o

Obs n°15 - A.F.. 37 ans

Cancer avancé du sein droit. Stade III très évolutif, bourgeonnant, ulcéré et végétant,

Observation 22

Volumineuse récidive locale (carcinome alvéolaire) d'un cancer du sein opéré quatre mois auparavant

(a) avant le
traitement

(b) pendant
le
traitement

(c) après le
traitement
par l'endoxan dont la
dose globale
fut 12 g

(a) . . .

(b)

(c)

Observation 16

Enorme tumeur bourgeonnante du sein droit

(a) avant

(b) pendant

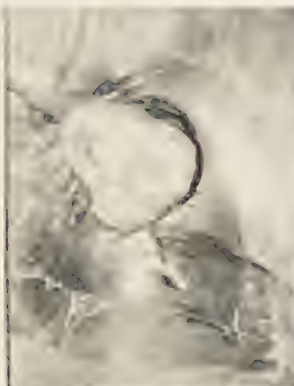
(c) après

le traitement par l'endoxan seul (dose globale 17,100 g)

(a)

(b)

(c)



saignant au moindre contact et spontanément.

Phénomènes douloureux importants. Grosses adénopathies axillaires droites. Etat général très médiocre. Pas de métastase pulmonaire aux différents clichés.

Le traitement associe Endoxan, Hormonothérapie et Vitaminothérapie (stérandryl, cortisone, glutamate ferreux et polyvitamines).

Après 11,100 g d'endoxan I.V. l'amélioration est spectaculaire.

Plus de phénomènes douloureux.

Disparition des phénomènes inflammatoires et suppuratifs.

Fonte impressionnante de la tumeur et des adénopathies.

Reprise de l'état général.

Le 29.9.60 les G.B. tombent cependant à 2.300 et obligent à modérer les doses.

On passe à la voie orale à raison de 4 dragées (100 mg) par jour.

Le 27.12.60 la numération se normalise malgré la poursuite du traitement et l'amélioration se poursuit.

Malheureusement la malade refuse l'exérèse de la tumeur résiduelle et sort.

o

Obs n°16 - S.G.. 60 ans

Entre dans le service pour cancer avancé du sein droit, très évolutif avec polyadénopathies et mauvais état général.

La biopsie montre qu'il s'agit d'un carcinome vrai.

Traitement endoxan plus hormones (oestradiol).

Au bout de 6,900 g leucopénie à 800 G.B. qui oblige à l'arrêt du traitement.

Traitement habituel par leuco 4 et vitamines B 12, B 6, B 1 plus glutamate ferreux.

Régression rapide des troubles hématologiques et reprise de l'endoxan jusqu'à une dose totale de 13,200 g, bien supportée en dehors d'une chute importante des cheveux (v. pl.).

Diminution du volume de la tumeur et fonte de l'adénopathie. Etat général satisfaisant.

A 17,100 g la guérison clinique est constatée et la malade est prévue au programme opératoire pour "soins après endoxan" mais elle refuse l'intervention, et sort (très significatif du point de vue psychologique).

o

Obs n°17 - N'D.S... 50 ans

Entre dans le service pour volumineuse tumeur en chou-fleur du sein gauche, ulcérée et bourgeonnante. Etat général très médiocre.

L'Endoxan est institué à la dose quotidienne de 100 mg I.V. par jour puis 200 et 300 mg jusqu'à une dose totale de 18 g. Le traitement est très bien toléré en dehors d'une leucopénie transitoire à 4.400.

L'état général s'améliore de façon satisfaisante, les adénopathies fondent, l'évolution locale est stoppée ; la malade reprend du poids et retrouve une activité normale.

Une mammectomie de propreté est cependant refusée.

o

Obs n°18 - D.M... 45 ans

Entre dans le service en juin 1960 pour néo avancé du sein droit, stade IV.

L'examen montre une énorme tumeur bourgeonnante du sein droit. Tumeur très évolutive, ulcérée et saignant abondamment. Les phénomènes douloureux sont importants. Etat général très médiocre. Anémie légère.

Le traitement associe, l'Endoxan aux doses habituelles, hormonothérapie mâle et corticothérapie.

La dose totale a été de 11,200 g.

Le traitement est bien supporté en dehors d'une alopecie importante.

Le résultat est spectaculaire : régression notable de la tumeur et arrêt de tout phénomène évolutif en particulier cicatrisation complète des lésions et fonte des adénopathies.

Les douleurs ont rapidement disparu, le poids remonte et l'état général est remarquablement transformé.

La malade particulièrement indocile et sans doute se croyant guérie et hors de tout danger s'évade le 20.10.60.

4°- LES RECIDIVES ET METASTASES

Obs n°19 - D.T.. 40 ans

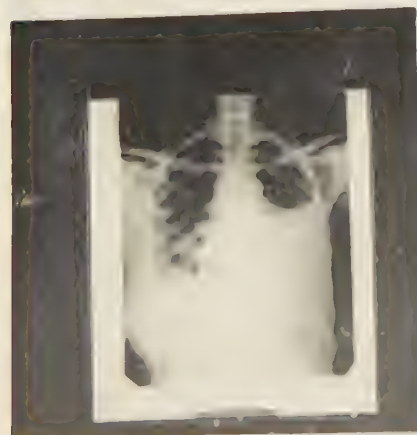
Récidive locale (nodules) 2 mois après mastectomie de propreté pour cancer avancé du sein droit.

- Surrénalectomie et ovariectomie bilatérale n'empêchent ni l'évolution des nodules ni l'apparition rapide de métastases pulmonaires "en laché de ballons" (voir planche).

L'endoxan institué améliore très nettement l'état général, arrête les processus évolutifs et fait même régresser les métastases pulmonaires.

La malade a reçu au total 8,800 g d'endoxan bien supporté.

G.R... (Obs n°10) Enorme cancer du sein droit en chou-fleur Nombreuses opacités macro-nodulaires disséminées dans les deux champs et traduisant l'envahissement métastatique	D. T... (Obs n°19) Récidive locale néo sein droit Présence dans les deux champs pulmonaires d'opacités arrondies de taille variable et de densité variable traduisant l'existence de métastases pulmonaires
Kh. S... (Obs n°27) Cancer sein gauche stade IV. Métastases osseuses multiples pro- fil { - type costal - arc postérieur 4e côte gauche - Tassement vertébral D11 - D12	Kh. S... (Obs n°27) Cancer du sein gauche stade IV. Tassement vertébral D11 - D12
S. M... (Obs n°28) Métastases pulmonaires et important épanchement pleural gauche	B. Y... (Obs n°29) Cancer du sein gauche stade IV Métastase humérale gauche (fracture spontanée)



Malheureusement, 5 mois apres la surrenalectomie la malade meurt d'une surinfection incontrôlable.

o

Obs n°20 - A.S.D.. 41 ans

Entre dans le service le 11.12.59 pour cancer avancé du sein gauche (T4 N2 MO) évoluant depuis plusieurs mois. Tumeur inaurée, ulcérée, adhérente à la peau et aux plans profonds. Le bilan clinique montre qu'il existe des métastases pulmonaires et un épanchement pleural gauche (voir planche)

L'Endoxan donne une nette et rapide amélioration locale et générale.

Halstedt complété par un curage ganglionnaire mammaire à gauche.
(il existait des métastases ganglionnaires trachéo-bronchiques).

La malade a reçu au total 8,125 g d'endoxan, bien supporté. Les suites operatoires sont simples et l'évolution se poursuit favorablement.

Le 11.4.60 la malade peut sortir du service avec un traitement de consolidation ambulatoire.

o

Obs n°21 - K.S.. 57 ans

Récidive sur cicatrice de mammeotomie pour cancer du sein opéré il y a 6 ans.

Métastases osseuses et pulmonaires (v. pl.)

Endoxan jusqu'à la dose totale de 13,100 g. Tolérance bonne. Amélioration. L'évolution locale est stoppée. Les opacités radiologiques disparaissent. L'état général est nette-

ment meilleur, la malade reprend 10 kg et commence une activité normale.

Nous sommes sans nouvelles d'elle.

o

Obs n°22 - N'D.F.. 45 ans

Récidive locale et envahissement ganglionnaire (notamment contro-lateral axillaire, sus-claviculaire et latéro-cervical) d'un carcinome alvéolaire très différencié opéré 4 mois auparavant (mammectomie élargie avec curage axillaire (Hôpital de St-Louis du Sénégal) (voir planche).

Le traitement par l'Endoxan seul entraîna la disparition complète de la récidive et la fonte de l'adénopathie, dose totale 12 g. (voir planche).

o

Obs n°23 - B. N'D. .. 40 ans

Importante récidive locale 8 mois après Halstedt typique pour cancer du sein gauche.

Le traitement chimiotherapique "en sandwich" (5,400 g pré-et 11,400 g post-opératoire) a permis l'exérèse de la récidive avec un bon résultat. Il est très intéressant de noter ici le compte rendu histologique de la pièce qui montre : "carcinome mammaire atypique dont la plupart des éléments sont en voie de nécrose ou en transformation xanthémateuse probablement sous l'effet du traitement anti-mitotique".

o

Obs n°24 - S.A.. 33 ans

Entre dans le service le 13.1.61 pour récidive locale 5 mois après mammectomie pour cancer avancé du sein gauche.

Le traitement par endoxan améliore très nettement l'état général et permet l'exérèse large de la récidive avec plastie et greffe secondaire de peau libre qui prend normalement et la cicatrisation est complète deux mois après l'intervention. A noter une leucopénie à 1.400 G.B. à la dose de 6,900 g d'endoxan qui nous a inquiété mais a assez rapidement régressé après quelques transfusions de sang frais et l'arrêt momentané de la médication. Le reste du traitement est très bien toléré et la guérison clinique obtenue 6 mois après le début du traitement.

Le 15.9.61. La malade sortie depuis 2 mois et menant une vie absolument normale s'est présentée à la consultation externe pour bilan et nous avons pu noter sur sa fiche : "Etat général excellent. Localement : cicatrice de bonne qualité, plane et luisante, dépigmentée par endroits. Absence de signes de malignité".

o

Obs n°25 - A. Ph..

Rentre dans le service le 30.4.62 pour récidive d'un cancer du sein droit.

L'Endoxan institué ne semble pas influencer l'évolution et la malade se cachectise.

Des signes cérébraux (aphasie) traduisent un essaimage central certain et la mort est à craindre à brève échéance.

5°- CANCERS GENERALISES

Obs n°26 - M^rB. A.. 55 ans

7 grossesses et allaitements, ménopause depuis 10 ans.

Entre dans le service le 28.3.61 pour cancer avancé du sein gauche avec métastases hépatiques confirmées (ponction-biopsie).

L'Endoxan institué à la dose habituelle améliore très nettement l'état général et local et permet de pratiquer une mammectomie de propreté.

Mais au bout de 2 mois une chute impressionnante des G.B. à 1.200 puis à 800, malgré la réduction de la posologie oblige à stopper le traitement tandis que la malade se cachectise et s'éteint le 5.6.61.

o

Obs n°27 - Kh. S... 33 ans

Cancer avancé du sein gauche. Stade IV, très évolutif (T4, N2, M0).

Les métastases sont surtout osseuses : avec plusieurs localisations :

- lyse costale arc postérieur C4
- remaniement architecture des corps vertébraux L1, D9, D11, D12.
- tassement vertébral D11 (voir planche)

Après 4,700 g d'endoxan I.V. les phénomènes douloureux ont complètement disparu et l'appétit revient.

Malheureusement cette amélioration est de courte durée et la malade devait décéder en quelques semaines.

o

Obs n°28 - S.M... 37 ans, 3 enfants

A été opérée il y a un an d'un cancer du sein gauche. Depuis 2 mois une recidive locale est apparue évoluant très rapidement. Quand nous l'examinons le 3.6.61 la malade véritablement cachectique, dyspnéique est moribonde.

Il existe un épanchement pleural hémorragique du côté gauche et des opacités nodulaires disséminées dans le champ pulmonaire droit (voir planche).

L'endoxan est administré à la dose quotidienne de 100 mg I.V. puis 300 mg dont 100 mg intra-pleural à l'occasion des ponctions évacuatrices.

Le traitement est très bien toléré en dehors d'une alopecie totale.

L'épanchement pleural se résorbe et la dyspnée diminue. L'état général s'améliore de façon saisissante.

La malade a reçu au total 11,600 g d'endoxan.

Mais au bout de 2 mois, l'évolution reprend et la mort survient.

o

Obs n°29 - B.Y... 45 ans, 5 grossesses et allaitements

Entre dans le service le 23.6.61 pour tumeur ulcérée et bourgeonnante du sein gauche évoluant depuis plusieurs mois.

A l'examen grosses adénopathies axillaires "fixées". Douleurs osseuses, altération de l'état général (voir planche)

La biopsie confirme un "épithélioma à type encéphaloïde" et une metastase osseuse radiologiquement confirmée avec fracture spon-

tanée du col de l'humérus gauche (v. pl.).

Sous le seul traitement par l'endoxan, l'état, général s'améliore assez rapidement, la tumeur du sein diminue de volume et change d'aspect avec tendance à la cicatrisation (voir planche). Au bout de 12,100 g d'endoxan leucopénie importante à 800 G.B. Arrêt de l'endoxan. Les G.B. remontent d'ailleurs assez rapidement à 2.300 puis 4.700.

Le 30.11.61 reprise de la chimiothérapie et quelques semaines après on pouvait intervenir. Le compte rendu opératoire mentionne :

"tumoréctomie résiduelle après endoxan ayant fait considérablement régressé un volumineux cancer du sein gauche". Pr SERAFINO

Le compte rendu histologique de la pièce montre : "carcinome mammaire de type encéphaloïde sur lequel on note de petites plages de nécrose, de coagulation parfois en voie de résorption macrophagique. Certaines de ces zones de nécrose présentent une imprégnation calcaire". Dr QUENUM

La malade peut quitter le service au bout de 6 mois et reprendre une activité normale. Elle a reçu au total 15,100 g d'endoxan.

o

Obs n°30 - S.O...

Entre dans le service le 21.7.60 pour cancer avancé du sein avec métastases osseuses sous forme d'ostéose cancéreuse diffuse.

Malgré l'atteinte profonde de l'état général et l'état initial des lésions, l'endoxan entraîne une diminution assez rapide de l'évolutivité et la disparition complète des phénomènes subjectifs (disparition des douleurs, sensation de mieux-être etc...)

Après 7,400 g d'endoxan une opération d'Halsted est pratiquée dans de bonnes conditions avec hystérectomie totale et ovariectomie bilatérale associées.

Malheureusement le traitement a dû être interrompu faute de produit et une reprise évolutive emporta rapidement la malade.

5°- CANCERS RADIO-RESISTANTS

Obs n°31 - F.C... 57 ans, 2 enfants. Ménopause depuis 5 ans.

Récidive locale 8 mois après mammectomie pour cancer avancé du sein gauche et extension au sein droit (véritable blindage). Polyadénopathies axillaires fixées.

La roengenthérapie à doses élevées : 4.000 r + 4.000 r (champs convergents sur la récidive tumorale et sur les adénopathies axillaires) n'influence en rien l'évolution. Des métastases pulmonaires apparaissent.

L'endoxan à la dose journalière de 200 mg I.V. entraîne une amélioration de courte durée mais au bout de quelques semaines l'évolution reprend à nouveau et ne paraît plus influencée malgré la poursuite du traitement jusqu'à la dose totale de 17,500 g.

o

Obs n° 32 - S.S.. 35 ans.

Néo avancé du sein droit stade III fort (T4, N1, MO).

Endoxan après radiothérapie.
Echec de la radiothérapie.
Echec de l'endoxan.

A noter une chute des globules blancs jusqu'à 400.

6°- CANCERS DU SEIN CHEZ L'HOMME

Obs n° 33 - V.M.. 28 ans - est hospitalisé en décembre 59 pour tumeur ulcéro-vegetante de la région pectorale gauche évoluant depuis 2 mois chez un homme albinos.

Ablation en bloc plus curage ganglionnaire axillaire.

Récidive loco-régionale 6 mois plus tard en juin 1960 avec phénomènes douloureux très importants.

Le traitement associe alors l'Endoxan à l'hormonothérapie (distilbène).

Après 14,200 g d'endoxan aucune amélioration, et le malade demande à rejoindre son domicile où il devait mourir peu après, le 16.12.61.

B - Conduite habituelle de la thérapeutique

Les travaux dont nous avons pris connaissance recommandent dans l'ensemble l'emploi d'une dose totale de 10 g environ, souvent moins. Le traitement institué par voie générale intra-veineuse essentiellement, est habituellement complète par une sorte de traitement d'entretien, grâce à la prise "per os" de la drogue à des doses relativement faibles mais pendant une période assez prolongée.

Nous verrons les inconvénients, voire les réels dangers de l'emploi de l'endoxan à des doses quotidiennes massives ou à des doses totales trop élevées. Outre les petits signes d'intolérance assez faciles à corriger, on observe d'une part des modifications alarmantes de la formule leucocytaire, d'autre part certains signes cliniques parfois graves : amaigrissement, cachexie, etc...

Nous croyons, cependant, d'après l'expérience acquise, que l'efficacité de la thérapeutique est d'autant plus grande que les doses quotidiennes et totales sont plus élevées. Aussi avons-nous de plus en plus tendance à considérer que la conduite du traitement, la décision d'arrêt du traitement après une dose aussi élevée que possible dépendent de la constatation des accidents que nous venons de signaler et sera notamment dictée par l'apparition de troubles profonds de la formule sanguine.

De ce fait les doses totales pratiquées ont parfois atteint et dépassé 18 g, la moyenne étant, si l'on met à part le cas des malades morts en cours de traitement ou des cachectiques chez qui le traitement a dû être interrompu, entre 13 et 16 g. Ces chiffres sont nettement plus élevés que ceux retrouvés habituellement dans la littérature concernant cette question. Certains auteurs cependant (STOLL et MAFAR de Melbourne) ont essayé d'utiliser les doses massives, soit 1 g par jour et parfois en une seule fois jusqu'à 45 mg par kg de poids. A notre avis le seul intérêt de cette méthode est le caractère d'urgence de son indication. Quant aux doses quotidiennes, elles dépendent également du retentissement général ; nous commençons habituellement par tâter la susceptibilité du malade avec des doses de 100, 150 mg par jour ; très rapidement nous atteignons en 6 jours 200, 300, voire 400 mg par jour, ces doses étant maintenues assez longtemps, sous surveillance minutieuse de la formule sanguine, puis peu à peu diminuées jusqu'à obtention de la dose totale souhaitée. Parfois l'injection I.V. étant impossible ou impraticable ou encore étant suivie d'effets nocifs, nous avons assez précocement mis en oeuvre la thérapeutique per os. Nous ne pensons pas que ce soit une bonne chose, dans l'ensemble le cyclophosphamide doit être, selon nous, utilisé par voie I.V. aussi

longtemps que possible, l'administration per os étant réservée aux cures d'entretien et de consolidation. En moyenne les doses totales oscillent, nous l'avons dit entre 13 g et 16 g comportant 10 à 12 g par voie I.V., le reste per os.

Nous avons une fois seulement recouru à la voie intra-pléurale après ponction évacuatrice chez une malade ayant présenté des métastases pulmonaires et un épanchement pleural qui s'est d'ailleurs bien asséché.

Enfin, nous avons pris depuis plusieurs mois l'habitude d'opérer systématiquement nos cancers du sein sous la "protection" d'une perfusion contenant du cyclophosphamide.

C - Incidents ou accidents

Mettons à part les malades chez qui au début tout au moins, nous avons entrepris le traitement alors qu'il s'agissait de cancéreux extrêmement avancés, véritablement à la veille de mourir, se présentant à nous dans un état de maigreur et cachexie profonde, avec oedème, etc...

Nous pensons qu'il est des limites à ne pas franchir et que c'est anormalement alourdir les statistiques et finalement donner une impression inexacte de la valeur de la méthode que de la tenter chez de tels morituri.

Les accidents constatés ont été les suivants :

- 1) Les accidents d'intolérance : nausées, vomissements, inappétence, troubles nerveux, qui sont assez aisément combattus par les thérapeutiques symptomatiques : vitamines B6, gardénal, atropine etc...
- 2) L'alopecie : elle a été importante et assez fréquente chez les malades qui avaient eu des

doses élevées. La chute complète des cheveux (observée chez 6 de nos malades) a été transitoire, et la repousse s'effectue en général même en cas de poursuite du traitement. L'alopecie est-elle un signe d'intolérance, d'alarme devant inciter à la prudence, ou comme certains l'ont dit, un signe d'efficacité de la drogue ? Nous ne saurions conclure. Nous l'avons quant à nous très souvent observée sans en tenir grand compte, d'autant qu'elle accompagne l'amélioration clinique.

3) Les signes généraux plus graves, tels que cachexie, oedème, amaigrissement sont d'interprétation difficile. Nous avons eu parfois l'impression au début tout au moins, que le cyclophosphamide administré à des doses sans doute trop élevées chez des sujets dont l'état général était vraiment trop mauvais, accélérerait l'évolution cachectisante. Mais il faut dire que dans la plupart des cas, même si la thérapeutique est dans l'ensemble bien tolérée et nous le verrons, souvent efficace, certains sujets arrivent au terme de la cure avec un état général quelque peu précaire. Il faut sans doute faire la part de la maladie néoplasique, de l'action toxique de la drogue, des conséquences de la fonte parfois importante de la tumeur. Quant au retentissement sur le parenchyme hépatique il nous paraît incontestable : c'est là un point à analyser, surtout à Dakar (en raison de la fréquence des atteintes hépatiques). Les ictères que nous avons parfois constatés sont-ils dus à l'endoxan, au cancer, ou aux transfusions ?

Les autopsies ne nous permettent pas le plus souvent de répondre à cette question : nous avons cependant noté la présence de foyer de nécrose dans le foie et aussi le rein (autopsie). Rappelons un ictère terminal et un décès par urémie.

4) Les modifications de la formule sanguine nous paraissent de la plus grande importance ; c'est sur elles que nous nous basons pour infléchir notre posologie en cours de traitement.

La leucopénie est la règle ; elle est plus ou moins importante. Sa valeur impose l'établissement de numérations et formules chaque jour ou tout au moins tous les 2 jours. Elle n'est d'ailleurs pas fonction directe des doses administrées. Chez 2 de nos sujets dont les doses totales ont dépassé 18 g les chiffres les plus bas ont été dans un cas de 4.900 G.B., dans l'autre de 4.400 G.B. Parfois au contraire on l'observe avec des doses relativement faibles ; on nota 1 fois 1.200 G.B. au bout de 15 jours de traitement, soit 4 g d'endoxan alors que le chiffre initial était de 9.900. Malgré l'arrêt du traitement la mort devait survenir quelques jours après, le nombre des G.B. étant encore descendu jusqu'à 800.

Dans nos observations, nous trouvons comme chiffres les plus bas : 900, 800, 700 et même une fois où l'endoxan avait été associé à la radiothérapie 400 G.B. Naturellement ces chiffres sont alarmants. Ils peuvent continuer à baisser même après arrêt du traitement. Une surveillance très attentive doit éviter le plus souvent de telles leucopénies, d'ailleurs réversibles. L'arrêt du traitement ou même parfois la simple diminution des doses, l'emploi de thérapeutiques connexes, (petites transfusions, leuco 4, vitamines ...) amènent une élévation assez rapide du taux des G.B.

Quant aux éléments rouges, ils ne sont pas notablement altérés. L'anémie, quand elle existe est habituellement discrète ; souvent elle préexistait à l'action du traitement. Les transfusions instituées pour lutter contre la leucopénie, viennent aisément à bout de cette anémie.

Les modifications de la coagulabilité nous retiendront peu. Il est habituellement signalé, sans grands détails, une tendance à l'hypo-coagulabilité. Nous n'avons pas pour notre part, retrouvé ce fait à Dakar. Par contre, nous avons constaté, chez 4 de nos malades, des hématuries répétées, accompagnées de dysurie et de pollakiurie que nous ne nous croyons cependant pas autorisé à attribuer au traitement étant donné l'importance de l'endémie bilharzienne et la fréquence avec laquelle cette hématurie est retrouvée chez tous les adultes venant à l'hôpital pour les causes les plus diverses. Nous signalons cependant ce fait qui retient désormais toute notre attention surtout chez les malades recevant des doses fortes de cyclophosphamide.

D - Les thérapeutiques de correction et d'appoint

En raison du retentissement du produit sur l'état général, nous avons utilisé des thérapeutiques de correction et d'appoint, qui peu à peu sont rentrées dans notre routine.

Il s'agit d'une part, de la Cortisone, utilisée régulièrement à la dose de 25 à 50 mg et d'autre part, des transfusions que nous faisons au besoin à la moyenne de 2 par semaine, transfusion de 250 cc de sang conserve, autant que possible isogroupe associées elles-mêmes aux vitamines du groupe B et au leuco 4.

A cette thérapeutique s'ajoutent évidemment toutes les médications symptomatiques, calmants par exemple, quoique les douleurs soient très favorablement influencées par le cyclophosphamide.

Lorsque le taux des G.B. est bas, nous recherchons l'appoint des antibiotiques afin d'éviter les complications infectieuses que nous avons parfois constatées (abcès de la fes-

se). Il se pourrait que les possibilités de lutte contre l'infection fussent diminuées et c'est dans ce but que certains auteurs aux Etats-Unis notamment ont préconisé l'utilisation systématique des gamma-globulines. Nous ne pouvions le faire et c'est aux antibiotiques que nous nous sommes adressé dans le double but d'agir sur les phénomènes pseudo inflammatoires et d'éviter les complications infectieuses redoutables chez des sujets qui sont des cancéreux et souvent des cachectiques. Signalons toutefois que le rôle antimicrobien de certains antimitotiques a été souligné (RAVINA).

Ainsi, c'est grâce à une patiente rééquilibration, on peut dire réanimation, que nos malades supportent actuellement sans ennui majeurs cette thérapeutique. D'ailleurs, lorsque l'état le nécessite c'est dans le département de réanimation de la clinique chirurgicale que ces malades sont transférés et observés.

E - Les thérapeutiques associées

Leur mise en oeuvre enlève certes, à notre expérience toute la "pureté" souhaitable sur le plan scientifique.

Par contre, ce qu'il y a d'extrêmement intéressant c'est que ces thérapeutiques, nous voulons parler notamment de la chirurgie d'exérèse, ont été dans un nombre significatif de cas rendues possibles grâce justement à la cure de cyclophosphamide. La plupart de nos observations témoignent de cette possibilité et nos résultats nous autorisent à préconiser cette association chimiothérapie-chirurgie.

F - Les résultats

Il convient pour en donner une idée valable, de classer d'abord les malades auxquels nous avons affaire.

Mettons à part les malades encore en cours de traitement ou dont la cure n'a été terminée que trop récemment, pour permettre une interprétation.

Mettons aussi de côté les sujets en très mauvais état général, chez qui le cyclophosphamide a été au début de notre expérience entrepris sans les précautions et le discernement nécessaires.

Abstenons-nous également de commenter les cas où le mauvais résultat n'est pas attribuable à la méthode : nous voulons parler d'une de nos malades morte au cours de l'été 1960 alors que la cure par le cyclophosphamide avait été interrompue par manque de produit, et de deux autres qui ayant subi une surrenalectomie bilatérale sont mortes par négligence et mauvaise rééquilibration.

Mettons enfin de côté les cas entrant dans les 2 catégories suivantes :

- les cancéreux opérés "sous protection" per-opératoire (et parfois pré-et post-opératoire à doses faibles) où le cyclophosphamide a pour seul but d'éviter les conséquences des "manipulations" opératoires du tissu néoplasique. On sait en effet que ces manipulations souvent inévitables seraient responsables de bien des métastases observées longtemps même après l'intervention (Certains auteurs auraient observé dans le sang et la lymphe, l'existence de cellules néoplasiques au cours d'interventions portant sur les tumeurs).

- les cancéreux déjà opérés et soumis à un traitement de consolidation par le cyclophosphamide, traitement dit de "sauvegarde" par les auteurs allemands et dont le but est d'empêcher l'apparition tardive de métastases ou de récidives. Naturellement seule la comparaison, dans plusieurs années de 2 séries de ma-

lades aussi comparables que possible permettra de dire quelle est la valeur probable de telle cure de sauvegarde.

Il nous reste 28 malades dont les observations intéressantes vont être maintenant étudiées. Il s'agissait toujours de femmes porteuses de tumeurs avancées, inextirpables, pratiquement incurables avec un état général plus ou moins profondément altéré et chez qui fut instituée et menée jusqu'à son terme la thérapeutique par le cyclophosphamide B 518.

En dépit de ces éléments péjoratifs nous avons enregistré des résultats non négligeables que nous analyserons dans trois groupes successifs :

Groupe I : Dans ce groupe nous classerons les observations où nous avons noté une action certaine du cytostatique. Cette action a été appréciée sur des critères cliniques objectifs comme en témoignent nos observations :

Au gré de ces observations on note par exemple : dans un cas "amélioration de l'état général". La tumeur devient mobile sur les plans profonds, les bourgeons s'affaissent et ne saignent plus. Tumeur extirpable : opération de Halstedt'. Une autre fois "le traitement a rendu possible et facile une exérèse du sein, la tumeur étant devenue mobile". Ou encore : "régression très importante de la tumeur, rendue extirpable, opération de Halstedt".

C'est chez ces malades (14 au total sur 28) qu'une chirurgie d'exérèse appropriée a permis d'avoir les résultats les plus durables. L'examen histologique des pièces opératoires a par ailleurs révélé des faits fort intéressants et qui font actuellement l'objet d'une étude spéciale.

Un 15e malade a vu sa récurrence locale disparaître après 7 g d'endoxan alors même qu'on

s'apprêtait à réintervenir.

Groupe II - Dans le 2e groupe nous rangeons les cas où l'action du médicament a été certaine mais de courte durée ou peu importante.

Parmi les 8 malades appartenant à ce groupe :

- 5 ont très bien réagi au traitement : amélioration rapide des signes subjectifs et de l'état général, arrêt de l'évolutivité et reprise d'une activité normale. Mais bien que la rémission parût devoir être durable, nous ne pouvons donner là qu'une impression provisoire favorable, les malades ayant quitté l'hôpital pour "viter" l'intervention proposée au terme de la cure d'Endoxan. Nous les avons bien entendu perdus de vue.
- 3 malades porteurs de cancers très évolutifs du sein avec métastases pulmonaires ou osseuses ont été très nettement améliorés avec disparition des signes inflammatoires et amélioration de l'état général. Mais cet effet a été trop bref et transitoire.

Groupe III - Enfin les observations du 3e groupe sont celles où l'action du cytostatique n'a porté que sur les signes subjectifs.

Ce sont :

- 1 cancer du sein chez l'homme et un cancer du sein résistant aux rayons X qui l'un et l'autre n'ont que très peu réagi à l'essai thérapeutique.
- 3 cancers du sein généralisés (métastases hépatiques pour l'un, métastases cérébrales pour l'autre et métastases osseuses multiples pour la 3e) qui, malgré les soulagements et le réconfort moral apportés aux malades, n'ont pas varié dans leurs caractères ni leur évolution.

Cette classification, inspirée par le seul souci de la clarté, appelle d'ailleurs quelques remarques.

Faut-il par exemple sous-estimer l'importance des modifications subjectives observées seules ?

Une modification "subjective" comme la disparition des douleurs, la reprise de la marche et d'une activité quasi normale chez une malade grabataire, n'a-t-elle pas en fait une valeur objective, bien que ne s'accompagnant pas d'une disparition de la tumeur et de la fonte complète des adénopathies ?

TABLEAU RECAPITULATIF
-:-:-

NOMS & AGE	Caractères particuliers de la tumeur	E N D O X A N		
		D.T.	I.V.	Per os
1.A.N. - 35 ans	mastite carcinomateuse forme nodulaire primitive	16,200 g	16,200 g	
2.G.M'B.- 55 ans	cancer "avancé". Forme ulcérée	15 g	10,800 g	4,200 g
3.S.T. - 65 ans	Forme squirreuse	15,500 g	11 g	4,500 g
4.A.S. - 47 ans	Forme ulcéro-végétante	10,600 g	10,600 g	-
5.D.S. - 50 ans	Forme ulcérée primitive pseudo inflammatoire	11,200 g	11,200 g	-
6.F.B. - 40 ans	Enorme tumeur ulcéro- végétante	12,150 g	7,350 g	4,800 g
7.G.Y. - 30 ans	Tumeur bourgeonnante fortement évolutive	7,400 g	7,400 g	-
8.C.D. - 50 ans	Forme ulcéro-végétante	13 g	13 g	-
9.N'D.ND- 70 ans	Néo avancé - métastases sternales	?	-	-
10.G.R. - 65 ans	Forme multinodulaire, mé- tastases pulmonaires	4,200 g	4,200 g	-
11.N.B. - 40 ans	Forme ulcérée primitive	16 g	16 g	-

Numération-formule Nombre leucocytes			R E S U L T A T S		Evolution jusqu'à ce jour
Avant	Pendant	Après	Amélior.	Amélior.	
			E.G.	loco-rég.	
8600	2500 1600	2600	+++	+++	Stabilisée - Recul plus d'1 an
			+++	++	Stabilisée - Va bien 10 mois après opération propreté
			+++	+++	Guérison clinique - Non revue
			+++	+++	Sort guérie - Non revue
6600	1200	4100	+++	++	Aucune réminescence néoplasique loco-régionale ni à distance 6 mois après Halstedt
			++	++	Nette amélioration tumeur - Décès coma hépatique
			Ø	++	Decès suites surrénalectomie bilatérale associée (rééquilibration)
			+++	+++	Va bien après opération de propreté - Perdue de vue
			+	++	Non revue
			++	++	Evolution favorable- Non revue
			+++	+++	Va bien.Recul 5 mois. Encore sous surveillance périodique

NOMS & AGE	Caractères particuliers de la tumeur	E N D O X A N		
		D.T.	I.V.	Per os
12.D.N. - 40 ans	Forme ulcéro-végétante - Très évolutive	12,100 g	12,100 g	-
13.K.A. - ?	Cancer avancé - stade III	5,600 g	5,600 g	-
14.B.N'D- 45 ans	Forme ulcérée - pseudo inflammatoire	12,200 g	10 g	2,200 g
15.A.F. - 37 ans	Forme bourgeonnante - Très évolutive	11,100 g	11,100 g	-
16.S.G. - 60 ans	Forme pseudo-inflammatoire	17,100 g	17,100 g	-
17.N'DS.- 50 ans	Volumineuse tumeur bourgeonnante ulcérée	18 g	18 g	-
18.D.M. - 45 ans	Tumeur ulcéro-végétante	11,200 g	6,800 g	4,400 g
19.D.T. - 40 ans	Récidive locale après mamectomie	8,800 g		
20.A.S.D. 41 ans	Forme ulcérée primitive - métastases pulmonaires	8,125 g		
21.K.S. - 57 ans	Nodules de perméation sur cicatrice de mamectomie	13,100 g		

Numération formule Nombre leucocytes			R E S U L T A T S		Evolution jusqu'à ce jour
Avant	Pendant	Après	Amélior. E.G.	Amélior. loco-rég.	
			∅	∅	Non améliorée. Partie dans un état désespéré
10000	1200	7200	+++	+++	Va bien après opération proposée
	2300		+++	+++	Nette amélioration - Refuse l'intervention et sort sur sa demande
	800	↗	+++	+++	Stabilisée - Refuse intervention de propreté
	4400	↗	++	+++	Evolution favorable. Perdue de vue
6600	1200	2000	+++	+++	Amélioration tumeur et E.G. Non revue
			+	+++	Evadée
			++	++	Décès surinfection incontrôlable (surrénalectomie bilatérale associée)
			++	+++	Evolution favorable-Non revue
			++	+++	Amélioration locale et mise en quiescence; métastases pulmonaires

NOMS & AGE	Caractères particuliers de la tumeur	E N D O X A N		
		D.T.	I.V.	Per os
22.N'D.F- 45 ans	Récidive locale et envahissement ganglionnaire	12,400 g	10,400 g	2 g
23.B.N'D- 40 ans	Récidive locale	16,800 g	15,600 g	1,200 g
24.S.A. - 35 ans	Récidive locale	12,900 g	10,900 g	2 g
25.A.Ph. ?	Métastase cérébrale	?	-	-
26.M'B.A- 55 ans	Forme ulcéro-végétante Métastases hépatiques	?	-	-
27.Kh.S - 35 ans	Forme à évolution aiguë + "ostéose cancéreuse diffuse"	4,700 g	4,700 g	-
28.S.M. - 37 ans	Récidive locale + métastases pulm.et épanchement hémorragique	16,600 g	16,600 g	-
29.B.Y. - 45 ans	Forme ulcéro-végétante métastases osseuses	15,100 g	15,100 g	-
30.S.O. - ?	Forme ulcérée primitive - métastases osseuses multiples	7,400 g	7,400 g	-
31.F.C. - 57 ans	Récidive et extension locale	17,500 g	17,500 g	-

Numération formule Nombre leucocytes			R E S U L T A T S		Evolution jusqu'à ce jour
Avant	Pendant	Après	Amélior. E.G.	Amélior. loco-rég.	
14000	700	5200	++	+++	Sort stabilisée - Non revue
7500	1400	3400	+++	+++	Va bien après opération pro- preté
8600	700	3500	+++	+++	Absence de signe de malignité Recul 9 mois
-	-	-	Ø	Ø	Exitus peu après début trai- tement
-	800	-	Ø	+	Exitus en 2 mois
					Exitus après courte amélio- ration
			++	+	Exitus après rémission 2 mois
?	800	4700	+++	+++	Va bien après tumorectomie résiduelle (recul 6 mois)
			++	+	Exitus après amélioration courte, mais certaine
			+	Ø	Exitus en quelques semaines

NOMS & AGE	Caracteres particuliers de la tumeur	E N D O X A N		
		D.T.	I.V.	Per os
32.S.S.- 35 ans	Forme à évolution rapide	?		
33.V.M.- 28 ans	Cancer du sein chez l'homme Recidive locale	14,200 g	14,200 g	-

NOMS	AGE	ECHecs	RESULTATS POSITIFS		COMMENTS
			Endoxan seul	Endoxan + Chirurgie	
1.A.N.	- 35 ans			I	Traitement bien toléré - Très bon résultat - Recul 1 an
2.G.M'B.	- 55 ans			I	Bien toléré - Guérison clinique et reprise activité normale - Recul 10 mois
3.S.T.	- 65 ans			I	Très bon résultat clinique - Leucopénie transitoire
4.A.S.	- 47 ans			I	Stabilisée - Leucopénie transitoire - Effet histologique incontestable (à l'étude)
5.D.S.	- 50 ans			I	Malgré un E.G. particulièrement atteint et une surinfection surajoutée (tétanos) amélioration spectaculaire et durable
6.F.B.	- 40 ans			I	Traitement bien supporté. Effet anti-tumoral - Décès suites ictère et coma hépatique

NOMS	AGE	ECHECS	RESULTATS POSITIFS		C O M M E N T A I R E S
			Endoxan seul	Endoxan + Chirurgie	
7.G.Y.-	30 ans			I	Surrénalectomie et ovariectomie inopérantes - Effet antitumoral endoxan ayant permis exérèse
8.C.D.-	50 ans			I	Amélioration E.G. Tumeur ren- due opérable
9.ND.N'D	70 ans		I		Bons résultats sur tumeur et métastases pulmonaires
10.G.R.-	65 ans		I		Evolution favorable tumeur et métastases pulmonaires - trai- tement en cours
11.N.B.-	40 ans		I		Résultat cancérologique excel- lent. Sous surveillance depuis 6 mois
12.D.N.-	40 ans	I			Non améliorée
13.K.A.-	?			I	Bonne remission
14.F.N'D	45 ans		I		Rémission complète - Refuse intervention

NOMS	AGE	ECHECS	RESULTATS POSITIFS		C O M M E N T A I R E S
			Endoxan seul	Endoxan + Chirurgie	
15.A.F.-	37 ans		I		Bonne rémission - Leucopénie transitoire - Refuse exérèse tumeur résiduelle
16.S.G.-	60 ans		I		Leucopénie importante oblige à arrêter le traitement, pour un temps -
17.N'DS-	50 ans		I		Amélioration - Malade perdue de vue
18.D.M.-	45 ans		I		Evadée du service
19.D.T.-	40 ans		I		Amélioration locale - Décès surinfection incontestable (surrénalectomie associée)
20.A.S.D	41 ans			I	Amélioration locale et générale
21.K.S.-	57 ans		I		Perdue de vue
22.N.L.F	45 ans		I		Fonte impressionnante récidive locale et adénopathies
23.B.N'D	40 ans			I	Très bon résultat cancérologique

NOMS	AGE	ECHECS	RESULTATS POSITIFS		COMMENTS
			Endoxan seul	Endoxan + Chirurgie	
24.S.A.-	35 ans		I		Leucopénie importante , mais transitoire
25.A.Ph.	?	I			Traitement entrepris trop tard (généralisation)
26.MB.A-	55 ans	I			Leucopénie persistante. Mort
27.Kh.S-	33 ans		I		Amélioration courte durée
28.S.M.-	37 ans		I		Malade cachectique traitée trop tard - Alopecie totale
29.B.Y.	45 ans			I	Très bon résultat. Recul 6 mois
30.S.O.-	?			I	Traitement interrompu (manque de produit) - Mort
31.F.C.-	57 ans	I			Cachexie cancéreuse- Ehec endoxan après éhec radiothé- rapie
32.S.S.-	35 ans	I			Ehec endoxan ap.éhec.R. X Leucopénie persistante
33.V.M. ¹	28 ans	I			Aucune amélioration sur un cancer du sein chez l'homme
TOTAL		6	14	13	

- III -

COMMENTAIRES

-:-

Tous ces faits autorisent un certain nombre de commentaires que, toutes réserves faites, étant donné le caractère préliminaire de notre travail nous allons maintenant aborder.

I°- TOLERANCE

A la condition de contrôler l'utilisation du cyclophosphamide par des numérations-formules répétées et un examen clinique attentif quotidien des malades, cette médication est bien tolérée et des doses élevées peuvent être administrées sans grand dommage même chez des sujets porteurs de cancers très avancés.

2°- EFFICACITE SUR LES CANCERS AVANCES

Mise à part les cas extrêmes de généralisation cancéreuse avec métastases massives où l'endoxan n'a pas influencé l'évolution fatale, d'une façon générale ces malades ont été favorablement influencées par le cyclophosphamide. Au demeurant, nous n'avons jamais observé d'aggravation ni d'action néfaste de la drogue.

Cette efficacité est déjà reconnue dans d'autres affections néoplasiques (sarcome, affection du système ...)

Les effets consistent dans la stabilisation du processus évolutif, la diminution du volume de la tumeur, l'évolution favorable des

signes fonctionnels, notamment des douleurs et l'amélioration de l'état général.

Il est peu probable que dans l'état actuel des choses, le cyclophosphamide permette à lui seul de guérir des tumeurs malignes. Pour l'affirmer il faudrait non seulement des résultats immédiats spectaculaires mais encore l'épreuve du temps qui manque évidemment pour nous comme pour les autres auteurs.

Toutefois nous pouvons déjà dire qu'un des effets les plus intéressants de cette substance, en dehors de l'amélioration subjective, du mieux-être et du "réconfort" apportés aux sujets porteurs de cancers avancés, c'est de rendre opérables des tumeurs initialement inextirpables, qu'il s'agisse de tumeurs non encore opérées ou de récidives ; et aussi de stabiliser et même de faire régresser certaines métastases notamment pulmonaires et osseuses. Nous pensons à d'énormes tumeurs du sein qui furent très favorablement influencées par le cyclophosphamide et qui furent opérées soit le traitement par l'endoxan terminé, soit en cours de traitement.

Fait intéressant, ces opérations d'exérèse (Halstedt après endoxan) montraient que les tissus étaient macroscopiquement très modifiés : aspect lardacé, blanchâtre, peu hémorragique. La dissection des éléments vasculo-nerveux noyés dans cette masse étant dangereuse et laborieuse. On a l'impression que le tissu néoplasique a fait place à un néotissu conjonctif peu vascularisé et sans doute essentiellement constitué par la substance fondamentale étouffant les éléments néoplasiques.

3°- PLACE DE LA CHIMIOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS AVANCÉS DU SEIN

L'efficacité vérifiée cliniquement et parfois histologiquement du cyclophosphamide B 518 nous incite à opérer désormais tous les

cancéreux après une bonne préparation à l'endoxan.

Cette association nous donne les résultats les plus encourageants dans les cancers avancés du sein. Un certain nombre de nos malades, nous l'avons vu, ont refusé l'intervention proposée au terme d'une série satisfaisante d'endoxan. Le fait qu'elles ne se soient plus présentées à l'hôpital depuis plus d'un an, nous incite à croire que la stabilisation a été bonne et qu'aucune reprise évolutive ne les a inquiétées.

De plus en plus également, nous employons de façon systématique l'endoxan chez nos cancéreux opérés dans le but de tenter une prophylaxie des métastases et récidives.

4°- LA CHIRURGIE DES CANCERS AVANCES DU SEIN A LA LUMIERE DES RESULTATS DE LA CHIMIOOTHERAPIE PAR LE CYCLOPHOSPHAMIDE

L'efficacité de cette substance si elle est confirmée pourrait amener à reconsidérer parfois un certain nombre de "postulats" de la chirurgie des cancers et à modifier la tactique opératoire.

Nous pensons à ces volumineuses tumeurs du sein ulcérées et végétantes hautement évolutives, dont l'évolutivité a été apaisée, qui se sont "mobilisées", ont considérablement diminué de volume et qui sont "redevvenues" opérables grâce à l'endoxan.

Dès lors, outre l'indication dite de "sauvegarde" cette substance a non seulement un effet palliatif certain, mais aussi, et c'est là la partie la plus intéressante de nos constatations permet dans un nombre notable de cas de rendre opérables des tumeurs inopérables et peut-être de guérir ainsi certaines d'entre elles, en modifiant les conditions opératoires.

CONCLUSIONS

-:-

Au terme de cette courte étude portant sur 33 cas de cancers avancés du sein, il apparaît que nos résultats, quoique récents, témoignent d'une activité incontestable et parfois très utile du cyclophosphamide.

Sans doute, pas plus que les autres produits du même genre, l'endoxan ne permettra à lui seul, il s'en faut, de guérir les tumeurs cancéreuses. Mais son utilisation, nous pouvons le dire, a complètement changé notre façon d'envisager le problème du cancer du sein à Dakar.

Son action sur certaines tumeurs très évolutives nous a parfois surpris et les survies qu'il procure, si elles ne sont pas toujours plus longues que celles données par les thérapeutiques habituelles, sont plus "confortables".

Il nous semble enfin que l'on ait tout à gagner en associant cette chimiothérapie nouvelle à la chirurgie des cancers.

Les autres avantages du produit sont :

- la facilité d'administration et l'utilisation plus souple
- la bonne tolérance et la faible toxicité
- certains effets rapides et spectaculaires dans quelques cas.

Quels sont les inconvénients du produit ?

Il ne paraît pas exister un rapport logique entre la dose totale administrée, les effets toxiques et l'action thérapeutique : il semble exister un facteur personnel qu'il est difficile d'attribuer au type histologique de la tumeur, à son degré d'évolution ou même à son volume.

Notre impression optimiste résulte peut-être de certains caractères particuliers des cancers du sein que nous observons :

- la grande fréquence des cancers du sein doit déjà étonner dans nos populations où la multiparité est la règle
- de même l'efficacité parfois surprenante des antimitotiques tient-elle peut-être à un facteur propre aux cancers que nous observons dans nos régions.

Quoiqu'il en soit, la chimiothérapie nous paraît de quelque valeur. Et nous ne saurions mieux conclure qu'avec ces deux phrases de HAMBURGER qui dit : "Un jour ne viendra-t-il pas où la chimiothérapie constituera le complément obligé de toute action chirurgicale ?" Et plus loin : "l'exérèse de la tumeur principale ne sera pas forcément illogique dans l'avenir, même si l'intervention ne supprime pas la totalité des cellules néoplasiques présentes dans l'individu".

Le Cyclophosphamide B 518 nous a donné des résultats très encourageants. Ses indications restent à préciser. Nous préconisons dès maintenant son emploi de plus en plus fréquent.

Vu :
Le Président :
Signé : REDON

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- (1) ANDERS C.J. et KEMP N.H.
Le cyclophosphamide dans le traitement
d'affections malignes généralisées.
British Med. Journal : 5266 1516-1523
1961
- (2) ARNOLD H.U., BOURSEAUX F.
Synthese und Abbau cytostatisch wirksamer
cyclischen N-Phosphamidester des
Bis (B- chloraethyl)-amins
Angew. Chem. 70, 539-544 (1958)
- (3) ARNOLD H., BOURSEAUX F.
Brock N, Neuartige Krebs-Chemotherapeutica
aus der Gruppe der cyclischen N -
Lost-Phosphanidester
Naturiss 45-64 66 (1958)
- (4) ARNOLD H., KLOSE H.
Die Hydrolyse hexacyclischer N-Lostphos-
phamidester im gepufferten System,
Arzneim - Forsch. 10, 288-291 (1960)
- (5) ARONOVITCH N., MEAKINS J.F., GROTZMAN F.
Use of cyclophosphamide in advanced
malignancies
Canad. Med. Ass. J. 83, 997-1002 (1960)
- (6) BACLESSE F.
Conduite à tenir en présence d'un can-
cer avancé du sein.
Annales de chirurgie (semaine des
Hôpitaux) 15, 427-440 (1961)

- (7) BATMAN J.C., AMERCI J.
Le traitement palliatif du
cancer du sein par les cyclophospha-
mides.
Med. Ass. 162 n°8 (701-706) 1956
(octobre)
- (8) BATMAN J.C. et CARLTON H.N.
Le rôle de la chimiothérapie dans le
traitement du cancer du sein.
- (9) BACLESSE F.
Considérations sur les fibroadénomes
et les mastoses cancérisées. Résultats
thérapeutiques (fondation Curie).
Bull. du Cancer 43-151-160 (1956)
- (10) BAUMANN E.
Traitement des tumeurs malignes par un
nouvel ester phosphamidique de moutarde
azotée.
Die Mediz. n°14 (1959)
- (11) BERNARD J., BACLESSE F., BOURDIN J.S.,
COURTIAL J., DENOIX P.
Traitement du cancer.
Presse med. 65 (359-361) 1957 fevr.
- (12) BERNARD J. et MATHE
Principes généraux de la chimiothérapie
des cancers et des leucémies.
Sem. des Hôp. Thérapeutiques novembre
1957
- (13) BERNARD J. et DREFUS B.
Chimiothérapie des cancers et des leu-
cémies.
Presse Méd. 67 (305-308) 1959
- (14) BERNARD J. et MATHE G.
Evaluation des résultats obtenus par
la chimiothérapie et des hémopathies
malignes.
Concours Méd. 7 (789-790) 1958

- (15) BERNARD J. et MATHE G.
Critiques des méthodes d'évaluation des résultats obtenus par la chimiothérapie des hémopathies malignes. La chimiothérapie des cancers et des leucémies. Colloques internationaux du C.N.R.S. 1 vol. Paris (17-20) 1958
- (16) BIERMAN H.R., MARSHALL G.L., STEIFELS J.L. ALEXANDER M.
The effect of Cyclophosphamide (cytoxan) upon the Hematopoietic System of Amer. Ass. Canc. Res. 8 10-4-60
Ref. Proc. Amer. Ass. Canc. Res. 3, 95 (1960)
- (17) BJORN MOLIN
Expériences préliminaires avec cyclophosphamide dans le traitement des carcinomes avancés. 1 vol.
- (18) BOCK H.E.
Contribution au traitement des plasmocytomes.
Méd. et Hyg. 17 p.482 (1959)
- (19) BOLT W., RITZL F., TOUSSAINT R., ZERLETT G.
Der Diphosphopyridinnykleotid - Blutspiegel als kriterium für eine gesteuerte Dosierung der Cytostatica E 39 und Endoxan bei inoperablen Tumorkranken
Klin. Wschr. 38-71-74 (1960)
- (20) BREHANT J.
Le traitement des cancers du sein.
Bull. Alger. de cancérologie 13 (149-168) 1961
- (21) BURDICK D.
Essais avec programme de palliation complète du cancer du sein incurable.
S.G.O. (U.S.A.) 112 (334-342) 1961

- (22) BURKERT H.
Résultats cliniques obtenus avec l'Endo-
xan ASTA -
Symposium des tumeurs d'asta - werke
(1959)
- (23) CHAUVENET A. et DELMON G.
Chirurgie et chimiothérapie des cancers.
J. de Méd. de Bordeaux et du S.O.
137 p. 1473-1476 1960
- (24) COGGINS R.P., RAVDIN G.R., EISMAN S.
Clinical Pharmacology and Preliminary
evaluation of cytoxan (cyclophosphamide)
Cancer. Chemother. Rep. 3 (9-11) 1959
- (25) COGGINS R.P., RAVDIN, EISMAN
Traitement par le cyclophosphamide
du cancer du sein et de l'ovaire.
Canc. Chemother. Rep. 15 (3-8) 1961
- (26) COLLINS V.P.
Cancer du sein. L'influence du traite-
ment qui n'arrive pas à guérir.
Journal du Cancer, 9 (1177-1181) 1956
- (27) COROHHO V. , ALPERT L.A.
Cancer chemotherapy with cyclophospha-
mide
Clin. Res. 8 250 (1960)
- (28) DAUCHY F.
Actualités pharmacologiques : médica-
tions anticancéreuses.
Conc. Méd. 83 (4769-4771) 1961
- (29) DELMON G.
La chimiothérapie des cancers et le
cyclophosphamide B 518
Presse Méd. 36 (1378-1379) 1960
- (30) DELMON G.
Traitement palliatif des métastases
osseuses.
Ouest Méd. 10

- (31) DENK W, KARRER K. et coll.
Valeurs et risques de la chimiothérapie
post-opératoire des tumeurs malignes.
Argtl forsch 11 (233-238) 1961
- (32) DENK W. et KARRER
Association de la chirurgie à la chi-
miothérapie dans le traitement des
tumeurs malignes.
Cancer 14 (1197-1204) 1961
- (33) DENOIX P.F.
Schéma de la conduite thérapeutique
adopté à l'Institut Gustave Roussy de-
vant les tumeurs malignes du sein.
Annales de chirurgie (semaine des Hôp.)
15 (424-426) 1961
- (34) DENOIX P.F.
Conduite à tenir devant les tumeurs
malignes du sein.
Presse Méd. 66 (1297-1298) 1958
- (35) DENOIX P.F.
Données cancérologiques pouvant influen-
cer le traitement des Tumeurs malignes
du sein.
Revue du Prat.6 (1394-1408) 1956
- (36) DENOIX P.F.
Critères des méthodes d'évaluation des
résultats obtenus par les produits chi-
miothérapiques en cancérologie clinique.
Colloque internat.C.N.R.S. Paris 1957
- (37) DESAIVE P.
De l'importance de l'acte chirurgical
en chimiothérapie anticancéreuse.
Acta chirurgica. Belgica 60 (327-349)
1961
- (38) DESAIVE P., et SANDRONT H.
Les agents chimiques dans le cadre du
traitement du cancer.
Sem. des Hôp. 8 (1553-1570) 1960

- (39) DEYSSON G.
Les poisons mitotiques.
Méd. Afr.Noire 9 (133-139) 1962
- (40) DUBOIS-FERRIERE H., KALACI S. et RUDHARDT
A propos d'un nouvel antimitotique :
l'Endoxan (cytoxan).
Méd. et Hyg. (Gen.) 18 (572-573) 1960
- (41) DUENING J. et GRIMOU D.m.
Les associations thérapeutiques dans
le cancer du sein. A propos de 2 cas de
cancer avancé.
Toulouse Méd. 60 (299-307) 1959
- (42) EDITORIAL. : Où en est la chimiothérapie
du cancer ?
Horizon méd. 83 (12-16) 1961
- (43) EDITORIAL : Colloque International sur la
chimiothérapie des cancers et des leu-
cémies.
Sem. des Hôp. (pathogénie et biologie)
janv.1958
- (44) GARY-BOBO J., POURQUIER H. et BELOTTE J.
Premiers résultats cliniques des essais
du Cyclophosphamide sur les tumeurs ma-
lignes.
(Centre anticancéreux de Montpellier)
- (45) GRECO T.
Premiers résultats sur un traitement ra-
dical du cancer du sein, avec chimiothé-
rapie complémentaire.
Presse Méd. 67 (247-249) 1959
- (46) GROSS R. et KLAUS LAMBERS
Note préliminaire sur le traitement des
tumeurs malignes par un nouvel ester
phosphamidique de moutarde azotée.
Deutsch. Med. Woch 83 (458-462) 1958
- (47) HALL T.C. et COLE G.
Chimiothérapie du cancer.
New England J. Med.266 (129-134) 1962

- (48) HUANT T.
Les traitements du cancer (mitotiques)
Paris 1957
- (49) HUGUENIN, HEBRARD, SARACINO
Disparition d'un vaste épithélioma
développé sur radiodermite sous l'in-
fluence de la chimiothérapie.
Bull. du Cancer 3 (168-175) 1950
- (50) HUGUENIN, HEBRARD, SARACINO
Recherches sur les propriétés antimito-
tiques des composés apparentés aux mou-
tardes azotées.
Bull. du Cancer 46 (762-769) 1959
- (51) IZARN P. et POURQUIER
Essais cliniques d'une nouvelle moutarde
à l'azote.
Montpellier Méd. 58 (178-183) 1960
- (52) KARRER K., WURNING P.
Appréciation de la prophylaxie chimio-
thérapique des récidives du cancer opéré.
Klin Med. 3 (222-233) 1962
- (53) KLOSE G.
Chimiothérapie par cytostatique comme
traitement complémentaire.
Krebsforschung und krebserkrankung 4
(108-110) 1961
- (54) LACHAPELLE et HIRTZ
Où en est la chimiothérapie anticancéreuse?
Journ. Méd. Bordeaux 136 (156-161) 1959
- (55) LADEVAU J.
La chimiothérapie des cancers.
Méd. Prat. 15 (12) 1959
- (56) LAMARQUE P., ROMIEU C. et coll.
Premiers essais cliniques d'une moutar-
de azotée, le cyclophosphamide ou
Endoxan.
Semaine Ther. 9 (839-840) 1961

- (57) LATARJET Raymond
Considérations biologiques sur les
traitements chimiques (hormones excep-
tées) des cancers generalises.
Rev.Hém. 11 (145-161) 1956
- (58) LEKE J., STRANGE H.H. et RUMPHORST
Traitement des cancers gynécologiques
par la médication cytostatique dite
Endoxan Asta.
Der Lan darzt 20 (724-728) 1959
- (59) LEVY J.P.
Les agents anticancéreux.
La Franc.Med. 24 (443-447) 1961
- (60) LEWI S.
Etude des moyens de prévention des acci-
dents de la chimiothérapie.
Presse Méd. 46 (657) 1949
- (61) NAJEAN Y.
Utilisation en hématologie des antimi-
totiques et des antimétabolites.
Conc.Méd.84 (805-811) 1962
- (62) NETTER A. et GORINS A.
Hormones et cancer du sein. Incidence
de la grosse et de la lactation sur le
cancer du sein et les metastases latentes.
Sem. Théor. (Sem. des hôp.) 37 (725-727)
1961
- (63) NEUZIL E., BOULANGER P.
Etat actuel de la chimiothérapie des
cancers.
Méd. d'Afr.Noire 8 (287) 1961
- (64) OLMER J. et CASANOVA P.
Experience clinique du cyclophosphamide
dans le traitement des affections malignes.
Thérapie 16 (755-759) 1961
- (65) PAPIN F.
Où en est-on actuellement dans le
traitement des cancers du sein ?
Sem. Méd. de Bordeaux 136 (125-131) 1959

- (66) PATEL J.C.
Chimiothérapie régionale au cours des
mamnectomies pour cancer.
Presse Méd. 69 (2020) 1961
- (67) PERRAUT M.
Etat actuel de la chirurgie endocrinienne
dans le cancer du sein.
Thér. 5 (901-914) 1958
- (68) PETRIDES P. et MOCKE C.
Des effets produits sur l'hématopoïèse
par un ester phosphamidique de moutarde
azotée (Endoxan-asta) au cours de traite-
ment des tumeurs malignes et des hémoblastoses.
Dusseldorf 1958
- (69) PESTEL M. et MARTIN E.
Epithélioma du sein traité par énucléation simple et chimiothérapie cytostatique. Contrôle histologique de l'action anti-mitotique.
Bull. Mém. Méd. n°18-19 (593-596)
- (70) PLAUCHU M., DELMAS J.L., BUSSY R., TETE et Melle C. PINET
Le cyclophosphamide dans le traitement du cancer.
Lyon Méd. 104 (55-83) 1962
- (71) RADVIN R.G., GOGGINS P.R. et EISMAN S.H.
Clinical studies with cyclophosphamide.
Ref. Proc. Amer. Ass. Canc. res. 3, 55 (1959)
- (72) RAVINA A., ELOY Ph.
Etat actuel de la chimiothérapie anticancéreuse. Etude de quelques agents alkylants : le cyclophosphamide, le deganol, le novoembichine, le dopan, la sarcolysine, l'asalin.
Presse Méd. 68 (1789-1792) 1960
- (73) RAVINA J. et PESTEL M.
Médications cytostatiques et tumeurs malignes.
La Presse Méd. 66 - 371-374 1958

- (74) RAVINA
Rapport hôte - Tumeur et médication
du terrain en cancérologie. Déduction
thérapeutique.
Presse Méd. 69 (421-424) 1961
- (75) RAVINA A. et RAVINA J.H.
Chimiothérapie anticancéreuse.
Presse Méd. 69 (2307-2308) 1961
- (76) REDON H.
Les indications thérapeutiques dans
les cancers mammaires.
Annales de Chir. (sem. des Hôp. 15)
(417- 421) 1961
- (77) REDON H.
Traitement du cancer du sein.
Ouest Méd. 14 (815-825) 1961
- (78) REDON H.
Etat actuel du traitement du cancer
du sein.
Bull. Ass. Méd. Haïtienne n° spécial
p. 41-46 1959
- (79) REDON H.
Conduite à tenir en présence d'une
tumeur du sein.
Sem. des Hôp. 33 (131) 1957
- (80) REDON H.
L'orientation actuelle du traitement
du cancer du sein.
Annales de chirurgie (Sem. des Hôp.
(13-14) p. 737-744 1959
- (81) RONSSO Ch.
Les Cytostatiques.
Rev. du Prat. 9 (2107-2111) 1959
- (82) RICHARD S.
Contribution à la chimiothérapie an-
ticancéreuse.
Thèse Paris 1958

- (83) RUNDLES W., FULMER T.E.
Le cyclophosphamide et la chimiothérapie anticancéreuse.
Proc. Amer. Ass. Canc. Res.3 (146)
1960
- (84) SERAFINO X., WANE, SERAFINO G. et BA S.
Sur la chimiothérapie des cancers avancés par le cyclophosphamide NB 518
Cancérologie tropicale (méd.d'Afr.Noire)
n°8 (291-295) 1961
- (85) SERAFINO X., TOURE S. et coll.
Sur un exemple probant de l'efficacité du cyclophosphamide B 518 dans certains cancers du sein.
Bull. Soc. Méd. Afr.Noire 6 (361-365)
1961
- (86) SWINGHEDAUN P.
Conceptions actuelles sur le traitement du cancer du sein.
Journées. Méd. Hôp. Lille (40-60) 1955
- (87) TARDIVEAU, QUENEL
Tendances actuelles de la chimiothérapie anticancéreuse.
Ouest Méd.12 (37-41) 1959
- (88) TERRASSE J. et MARCHEIX J.
Résultats cliniques obtenus par l'emploi de l'ester phosphamidique de la moutarde azotée : l'Endoxan.
Gazette méd. de France 68 (2079-2082)
1961
- (89) TOUSSAINT
- (90) TRUHAUT R., BOIRON M., NRULE G., THOMAS M. et PIERART A.
Etude sur le traitement des cancers par le cyclophosphamide
Chemotherapie (Bassel),1,3 (137-161)
1960

- (91) TRUHAUT R.
Aperçus sur la chimiothérapie anticancéreuse.
Presse Med.42 (880-883) 1955
- (92) TRUHAUT R.
Tendances actuelles des recherches de la chimiothérapie des états cancéreux.
Actualités pharmacologiques. Ed.Masson Paris 1952
- (93) TRUHAUT et PAOLETTI
Application à l'étude de la toxicité des produits utilisés en chimiothérapie anticancéreuse.
J. Med. de Bordeaux 134 (734-735-763) 1957
- (94) TRUHAUT
Quelques résultats récents des recherches sur la chimiothérapie des états cancéreux, aux Etats-Unis.
Gazette méd. Bilan thérapeutique n° spécial Déc.1961 (139-144)
- (95) TRUHAUT, PAOLETTI et BOIRON
Essais de protection par agents chimiques contre certaines substances utilisées en chimiothérapie anti-cancéreuse.
Colloque C.N.R.S. mai 1957
- (96) TRUHAUT R.
Les agents dits alkylants en chimiothérapie anticancéreuse.
Gaz. Med. de France 1933-59 (1959)
- (97) WRIGHT J.C. et COBB J.P.
Chimiothérapie des cancers du sein métastatiques.
Annals of surgery 150 (221-240) 1959

